Le livre de l'interne

Bruno Varet

Hématologie

3e édition

Médecine Sciences Publications

Lavoisier

LE LIVRE DE L'INTERNE

HÉMATOLOGIE

Chez le même éditeur

Dans la collection « Le livre de l'interne »

Gériatrie, par F. Puisieux
Psychiatrie, par J.-P. Olié, Th. Gallarda et E. Duaux
Obstétrique, par P. Hohlfeld et F. Marty
ORL, par P. Bonfils
Les urgences, par P. Hausfater
Médecine interne, par L. Guillevin
Anesthésiologie, par F. Bonnet et N. Lembert
Médecine de la douleur et médecine palliative, par S. Rostaing-Rigattieri et F. Bonnet
Pédiatrie, par B. Chevallier, J.-B. Armengaud et E. Mahé
Endocrinologie et maladies métaboliques, par J. Lubetzki, Ph. Chanson et P.-J. Guillausseau
Orthopédie, par R. Nizard
Traumatologie, par R. Nizard
Cardiologie, par A. Castaigne et M. Scherrer-Crosbie
Pathologie infectieuse, par P. Yeni
Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles, par S. Belaïch
Rhumatologie, par D. Bontoux
Gastro-entérologie, par J.-C. Rambaud et Y. Bouhnik
Pneumologie, par S. Salmeron, P. Duroux et D. Valeyre
L'hôpital au quotidien, par I. Durant-Zaleski et C. Grenier-Sennelier

Dans d'autres collections

Hématologie en pratique clinique, par R.S. Hillman, K.A. Ault et M.H. Rinder (traduction française par M. Leporrier)
Atlas de poche d'hématologie, par H. Theml (traduction française par H. Johnson-Ansah et M. Leporrier)
Aide-mémoire d'hémostase, par M. Gouault-Heilmann
Le traitement de l'hémophilie, par le GREHCO
La maladie de Willebrand et son traitement, par E. Fressinaud, A. Borel-Derlon, M. Trossaërt, C. Guérois, A.M. Berthier et B. Fimbel
Cas cliniques en hématologie, sous la direction de A. Najman

Petite encyclopédie médicale Hamburger, par M. Leporrier
Traité de médecine, par P. Godeau, S. Herson et J.-C. Piette
Principes de médecine interne Harrison, par E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo et J.L. Jameson
Guide du bon usage du médicament, par G. Bouvenot et Ch. Caulin
Le Flammarion médical, par M. Leporrier
Dictionnaire français-anglais/anglais-français des termes médicaux et biologiques, et des médicaments, par G.S. Hill
Guide de conversation médicale, français-anglais-allemand, par C. Coudé, X.-F. Coudé et K. Kassmann

Collection *LE LIVRE DE L'INTERNE*

Un maximum d'informations pratiques au format de poche



LE LIVRE DE L'INTERNE

Bruno VARET

HÉMATOLOGIE

3e édition

Médecine Sciences
Publications

http://www.medecine.lavoisier.fr

Direction éditoriale : Emmanuel Leclerc
Édition : Élodie Lecoquerre
Fabrication : Estelle Perez
Couverture : Isabelle Godenèche

Composition : Nord Compo, Villeneuve-d'Ascq
Impression : L.E.G.O. SpA, Lavis (Italie)

1re édition, 1997
2e tirage, 1998
3e tirage, 2000
2e édition, 2007
3e édition, 2012

ISBN : 978-2-257-20467-7

11, rue Lavoisier
75008 Paris

Ont collaboré à cet ouvrage

BELANGER Coralie
Ancien praticien hospitalier attachée, Service d'hématologie adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

BUZYN Agnès
Professeur à l'université Paris-Descartes, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris. Présidente de l'Institut National du Cancer.

DELARUE Richard
Praticien hospitalier, Service d'hématologie adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

DREYFUS François
Professeur à l'université Paris-Descartes, Service d'hématologie, Hôpital Cochin, Paris.

HERMINE Olivier
Professeur à l'université Paris-Descartes, Chef du Service d'hématologie adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

LASNE Dominique
Praticien hospitalier, Laboratoire d'hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

LEFRÈRE François
Praticien hospitalier, Département de Biothérapie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

MAGLI Dominique
Psychologue clinicienne, Service d'hématologie, Hôpital Cochin, Paris.

RIBRAG Vincent
Assistant, Département de Médecine Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Ribeil Jean-Antoine
Praticien hospitalier, Département de Biothérapie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Rothschild Chantal
Praticien hospitalier, Responsable du Centre d'hémophilie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Suarez Felipe
Praticien hospitalier, Service d'hématologie adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Tamburini Jérôme
Chef de Clinique assistant à l'université Paris-Descartes, Service d'hématologie, Hôpital Cochin, Paris.

Varet Bruno
Professeur à l'université Paris-Descartes, Consultant, Service d'hématologie adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Viallard Marcel-Louis
Praticien hospitalier, Équipe mobile de soins palliatifs, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Les déclarations de conflit d'intérêt des auteurs concernant le contenu de cet ouvrage sont consultables chez l'éditeur.

Sommaire

DEUXIÈME PARTIE
THÉRAPEUTIQUES

Avant-propos de la première édition

Bien qu'il vienne de terminer le deuxième cycle des études médicales et, le plus souvent, de préparer le concours de l'Internat, l'interne en médecine générale ou de spécialité peut avoir besoin d'un ouvrage supplémentaire dans le domaine de l'hématologie, tout spécialement rédigé à son attention.

En effet, même si l'on tient compte du fait que le programme de l'internat en hématologie donne clairement la priorité aux problèmes les plus fréquents en pratique non spécialisée, il nous a semblé, après une réflexion critique, que l'idée de proposer un « *Livre de l'interne* » en hématologie avait plusieurs justifications. La première est peut-être purement psychologique : il est sans doute plus facile d'accepter de changer de références lorsque l'on change de niveau de fonction et que l'on n'est pas sûr de ses connaissances. Cela n'est certainement pas une motivation suffisante. Il nous est apparu par contre, après avoir analysé les ouvrages existants, qu'un ouvrage orienté vers la pratique de l'hématologie par le médecin de garde ou l'interne en salle pourrait permettre d'apporter des informations que l'on ne retrouve pas dans d'autres ouvrages, ou seulement noyées au sein d'informations souvent considérées comme plus « nobles ». L'objet de ce livre n'est donc pas seulement d'aider l'interne dans sa pratique. Il s'adresse également au jeune médecin qui doit s'adapter au passage de la théorie (même si celle-ci est orientée vers la pratique médicale), à la médecine de tous les jours, celle où l'on doit prendre des responsabilités.

De ces réflexions découle le plan du livre avec deux grandes parties :

1) Les conduites à tenir, envisagées sans ordre physiopathologique particulier et en distinguant les urgences et les grands cadres diagnostiques. Certains aspects ont été relativement traités plus en détail : les difficultés diagnostiques, les lymphomes non hodgkiniens en raison de leur fréquence dans toutes les spécialités et de l'évolution récente des connaissances. On trouvera sans doute dans cette section des notions largement exposées ailleurs mais, nous l'espérons, présentées de façon immédiatement utilisables. Un chapitre particulier traite de la réalisation pratique et de l'interprétation des examens complémentaires qui

jouent une place essentielle dans le diagnostic hématologique. Tout interne doit savoir les prescrire à bon escient et expliquer au mieux à son patient comment ils sont réalisés et quel est leur but

2) Les thérapeutiques ont été particulièrement développées puisqu'une des fonctions propres de l'interne est la fonction de prescription. Cette section fait une large part aux aspects les plus modernes, mais aussi les plus hyperspécialisés d'une discipline où l'évolution thérapeutique est particulièrement rapide ces dernières années en raison de l'émergence de nouvelles molécules et de nouvelles stratégies. Cela nous a semblé d'autant plus justifié que de plus en plus de médecins non hématologistes vont se trouver confrontés, en tant que spécialistes d'autres disciplines, ou en tant que généralistes, à des malades traités par chimiothérapies, molécules recombinantes, greffes de moelle ou de cellules souches périphériques. Le chapitre sur la chimiothérapie a été particulièrement développé, notamment en ce qui concerne les effets secondaires pour lesquels les patients d'hématologie sont souvent réhospitalisés dans d'autres services que celui où ils sont suivis, ou vus par leur médecin généraliste ou spécialiste d'un autre domaine.

L'interne non hématologiste en fonction trouvera aussi dans cet ouvrage des informations nécessaires pour aborder un stage dans une discipline qui fait souvent peur par sa complexité, mais qui est aussi un remarquable terrain de formation à la médecine moderne. En effet, l'hématologie hospitalière est caractérisée par une importante intrication clinicobiologique, la place importante de la recherche clinique et des essais thérapeutiques, ainsi que par l'intensité des relations médecins-malades. Ces dernières font donc l'objet d'un chapitre particulier. Nous avons cherché à ce qu'il soit utile à tous les médecins qui, hématologistes ou non, ont à prendre en charge des patients souvent jeunes, souvent atteints de maladies rapidement mortelles sauf si les thérapeutiques, elles-mêmes dangereuses, en transforment heureusement le cours naturel, comme cela est de plus en plus souvent le cas en hématologie.

Je tiens enfin à remercier le Docteur Andrée Piekarski, directrice des éditions Flammarion Médecine-Sciences, pour m'avoir incité à réaliser ce livre avec l'aide de collaborateurs et d'amis, ainsi que Mesdames B. Peyrot et E. Vagenhende pour l'énorme travail de relecture et leurs très utiles suggestions pour améliorer la présentation.

Bruno Varet

Avant-propos de la deuxième édition

Il y a dix ans, paraissait la première édition de cet ouvrage qui a été ensuite l'objet de plusieurs tirages sans modification substantielle. Il était devenu indispensable de l'actualiser de fond en comble. Les charges des uns et des autres expliquent, sans l'excuser vraiment, que cela ait demandé beaucoup de temps et ce, au grand désespoir de notre éditeur.

Ce délai, bien involontaire, permet de mesurer l'extraordinaire chemin parcouru par l'Hématologie ces dix dernières années. C'est au niveau des progrès thérapeutiques que cette évolution est la plus évidente dans un livre comme celui-ci qui s'adresse à des jeunes médecins en cours de formation pratique. Mais il faut savoir que ces progrès thérapeutiques reposent pour l'essentiel sur des progrès des connaissances fondamentales et notamment physiopathologiques dont la description n'est pas l'objet de cet ouvrage. Les progrès thérapeutiques les plus évidents portent sur l'arrivée véritablement massive – eu égard à la rareté de nouvelles molécules chimiothérapiques classiques – de nouveaux agents beaucoup plus spécifiques de maladies mieux définies. Ces nouveaux médicaments coûtent chers, mais leurs performances en termes de rapport/efficacité/toxicité sont remarquables. Les nouveaux antiviraux et antifongiques, plus classiques dans leur conception, développés surtout pour traiter les infections opportunistes des patients infectés par le VIH, bénéficient grandement aux patients d'hématologie et notamment aux allogreffés. Les indications des allogreffes se sont élargies avec la mise au point de techniques de conditionnement plus immuno-suppressives et moins toxiques et grâce à la solidarité des donneurs volontaires du monde entier dont tous les fichiers sont inter-connectés.

Mais les progrès ne se limitent pas à ces nouveaux produits ou nouvelles techniques. Ils portent aussi sur une meilleure utilisation des thérapeutiques antérieures comme les facteurs de croissance, les anti-émétisants, les gammaglobulines…

La catégorie des pathologies non malignes a moins évolué, ce qui est logique vu le haut développement atteint, tant du point de vue de leur compréhension que de leur traitement. Elles tendent à tomber dans

le « domaine public ». L'expérience montre toutefois que l'hématologiste, de par sa formation et son expérience, reste la meilleure référence pour les prendre en charge, à condition qu'il ne se focalise pas trop tôt dans sa formation sur la prise en charge spécialisée de telle ou telle pathologie maligne.

Cet ouvrage continue donc à s'adresser aux internes qui se destinent ou non à l'hématologie. Un semestre dans cette discipline permet d'aborder une très grande variété de pathologies, ce qui est bien utile à l'exercice de presque toutes les autres spécialités, parmi lesquelles on citera notamment la cancérologie, la néphrologie, la pathologie infectieuse, la pneumologie, la réanimation et bien entendu la médecine interne.

Je remercie vivement les auteurs de la première édition qui ont réactualisé leurs textes et aussi les nouveaux rédacteurs et tout particulièrement Richard DELARUE qui a activement participé à la réécriture de plusieurs chapitres.

Je tiens enfin à remercier aux éditions Flammarion, Andrée PIEKARSKI pour son aide dans cette réédition… et pour ne pas avoir marqué de rancune vis-à-vis d'auteurs qu'elle pouvait trouver bien ingrats, ainsi qu'Evelyne Magne qui a assuré la finalisation de cet ouvrage.

Bruno VARET

Avant-propos de la troisième édition

Avec la vente de Flammarion Médecine-Sciences, le *Livre de l'interne* en hématologie aurait pu disparaître. Heureusement, et j'en suis personnellement très reconnaissant à Emmanuel Leclerc, directeur éditorial des éditions Lavoisier, le flambeau a été repris.

Dix ans s'étaient écoulés entre les deux premières éditions. Moins de cinq ans séparent la deuxième édition de cette troisième. Pourtant l'accélération des connaissances et les progrès thérapeutiques qui en découlent de plus en plus souvent maintenant, ont justifié une refonte importante de plusieurs chapitres. Nous avons essayé de limiter les informations nouvelles aux progrès validés lors de la relecture, sachant que le suivi de la littérature reste indispensable pour être tenu au courant de la poursuite de découvertes nouvelles… en attendant la prochaine édition.

Plusieurs auteurs de l'édition précédente ont, pour diverses et excellentes raisons, souhaité ne plus participer à tout ou partie de cette nouvelle édition. Ils ont été remplacés par de nouveaux arrivants. Un chapitre sur la recherche clinique a été ajouté, ajout justifié par l'importance croissante de cette recherche dans les hôpitaux, sa régulation de plus en plus complexe et la part que doivent y jouer les internes et les chefs de clinique.

Je tiens à remercier tout particulièrement Madame Élodie Lecoquerre qui a assuré un remarquable travail éditorial, ce qui nous a beaucoup aidés.

Je remercie enfin tous les auteurs de cette nouvelle édition pour leur implication, en espérant que cet ouvrage aura au moins autant de succès que les éditions précédentes.

Bruno Varet

PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES ET CONDUITES À TENIR

Chapitre 1

Urgences révélatrices

ANÉMIE

R. Delarue

DÉFINITION

Le caractère urgent de la prise en charge d'une anémie dépend moins de son degré (apprécié sur la concentration en hémoglobine à l'hémogramme) que de la tolérance clinique. Les manifestations cliniques apparaissent d'autant plus précocement que le mode d'installation est rapide, que le sujet est âgé et qu'il existe une pathologie sous-jacente susceptible d'être décompensée par l'anémie (cardiovasculaire, respiratoire, cérébrale…).

Dans tous les cas, on peut noter une pâleur cutanée et muqueuse ▶ liée à la diminution dans les capillaires superficiels de la concentration du pigment héminique contenu par l'hémoglobine.

• *À un stade précoce*, apparaissent les signes traduisant l'adaptation de l'organisme à la carence en transporteur d'oxygène, polypnée ou dyspnée d'effort, tachycardie d'effort ressentie, voire de repos.

• *À un stade plus avancé*, se révèle l'hypoxie tissulaire dans les organes les plus sensibles, le myocarde (angor ou infarctus du myocarde), le système nerveux central (ralentissement, asthénie, lipothymie).

Lorsque le mécanisme de l'anémie comporte également une baisse de volume plasmatique, notamment en cas d'hémorragie aiguë, les signes d'hypovolémie sont au premier plan (hypotension orthostatique, voire collapsus ou choc) alors même que le taux d'hémoglobine ne reflète pas encore le degré de la perte volémique.

ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE CLINIQUE

Elle doit être conduite rapidement grâce d'abord à l'interrogatoire et l'examen clinique complet.

L'anamnèse prend en compte le contexte (grossesse, intervention chirurgicale, transfusion, infection, intoxication alcoolique…). Elle recherche **les traitements en cours ou passés** (anticoagulants, antiagrégants, antibiotiques, cytotoxiques, diurétiques, dispositif intra-utérin…), **les antécédents médicaux** (multiparité, ulcère gastroduodénal, néphropathie, endocrinopathie, hémopathie, hépatopathie), ou **chirurgicaux** (résection digestive, prothèse valvulaire) et **familiaux** (hémoglobinopathie, hémolyse constitutionnelle).

Outre l'appréciation de la tolérance de l'anémie, l'examen recherche des signes évocateurs d'une cause : ictère, hémoglobinurie compatibles avec une hémolyse, hémorragie digestive ou génitale (touchers pelviens), autres symptômes évocateurs soit d'une hémopathie maligne, soit d'une infection, soit encore d'une hypertension portale. En effet, bien qu'aucun signe ne soit pathognomonique, certains d'entre eux permettent d'orienter les investigations, la surveillance et les premières mesures thérapeutiques.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE INITIALE

Elle varie suivant la tolérance présente ou prévisible de l'anémie.

- *Si le retentissement est modeste*, même si l'anémie est sévère, il n'y a pas lieu de préconiser d'autre mesure que le repos en attendant d'avoir identifié le mécanisme par les investigations complémentaires.
- *Si le retentissement est plus sévère*, avec des signes de souffrance myocardique ou cérébrale, l'hospitalisation d'urgence est nécessaire et permet, entre autres, une oxygénothérapie et les traitements complémentaires adéquats.

Chez un patient sans antécédent hématologique connu, il est très rare (et cela devrait être l'exception) d'avoir à décider d'une transfusion en urgence. **La seule indication urgente indiscutable** à une transfusion érythrocytaire est l'hémorragie aiguë avec défaillance circulatoire due à une perte simultanée et non encore compensée de plasma. En dehors de ce cas, on aura rarement, et seulement en cas de mauvaise tolérance de l'anémie, recours à une transfusion initiale pour « passer un cap » symptomatique dans l'attente de l'efficacité du traitement approprié.

Dans tous les cas, il est fondamental de prélever un bilan complémentaire initial avant toute transfusion, celle-ci pouvant fausser certains résultats (tableau 1-I).

Tableau 1-I **Examens complémentaires à réaliser en l'absence d'orientation étiologique et avant toute thérapeutique transfusionnelle.**

À visée diagnostique – Hémogramme, réticulocytes, frottis sanguin – Bilan martial – Bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine non conjuguée, éventuellement hémoglobinurie, hémoglobinémie, (+ LDH pour quantifier une hémolyse intravasculaire), test de Coombs direct pour rechercher une origine immunologique
À visée prétransfusionnelle : *voir* chapitre 14.

LDH : lactate déshydrogénase.



Il peut être néfaste (= dangereux) de transfuser un patient atteint d'anémie hémolytique immunologique (= hémolyse des hématies transfusées) ou de leucémie aiguë hyperleucocytaire (= leucostase).

En dehors de la thérapeutique transfusionnelle, le traitement étiologique dépend de la cause :

— contrôle du saignement en cas d'hémorragie ;
— suppression du produit ou médicament en cas d'hémolyse toxique ou immuno-allergique ;
— corticothérapie en cas d'hémolyse auto-immune ;
— traitement antipaludéen ;
— antibiothérapie en cas d'hémolyse bactérienne ;
— échanges plasmatiques et antiagrégants en cas de syndrome hémolytique et urémique.

INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES

L'anémie aiguë est une indication fréquente de transfusion. Il faut donc prescrire d'urgence les examens obligatoires avant toute transfusion même si dans un deuxième temps l'indication est récusée.

Pour l'enquête étiologique, il faut bien entendu analyser les paramètres de l'hémogramme tels que le volume globulaire moyen (normocytaire, micro- ou macrocytaire), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (normochrome ou hypochrome), les autres lignées sanguines. Le frottis sanguin peut être utile (schizocytose…). En théorie, il est indispensable de déterminer le caractère régénératif ou non par la demande du compte du taux de réticulocytes (physiologiquement 20-80 000/mm^3). Son augmenta-

tion nette (> 150 000/mm^3), inversement proportionnelle à l'anémie, est en faveur du caractère périphérique d'une anémie en témoignant de la réponse médullaire adaptée. Toutefois, il existe une latence de quatre à six jours avant que n'apparaisse ce témoin.

▶▶ **L'hyper-réticulocytose ne sera donc pas présente en cas d'anémie de mécanisme périphérique si elle est survenue dans les 48-72 heures précédentes** (hémolyse aiguë, hémorragie aiguë). Elle sera également absente en cas d'intrication d'une cause centrale et d'une cause périphérique (hémorragie chronique responsable d'une carence martiale, compliquée d'hémorragie aiguë ou survenue d'une érythroblastopénie aiguë au cours d'une hémolyse chronique). Elle peut manquer ou être modeste en cas d'hyperhémolyse avec fixation du complément.

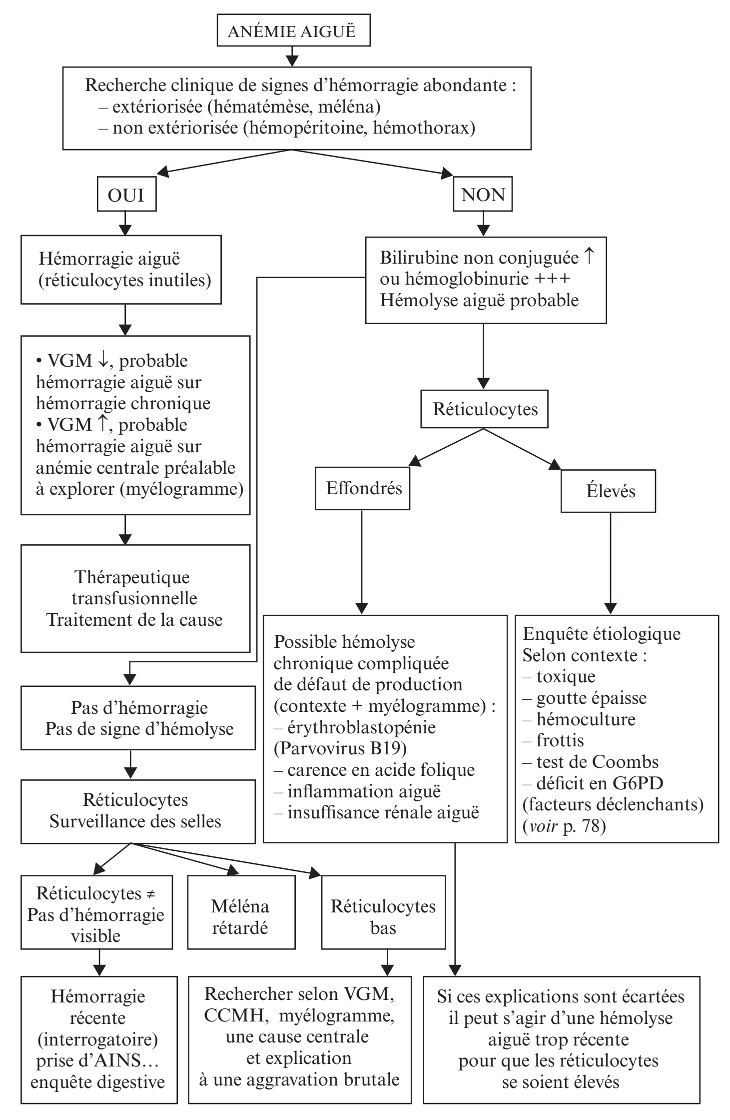
En pratique devant une anémie urgente, ce qui signifie sévère, ▶▶ mal tolérée et a priori d'installation rapide, **la question essentielle est celle de reconnaître hémorragie aiguë et hémolyse aiguë**. On peut donc proposer un schéma tel que celui présenté dans la figure 1-1.

Il faut **garder en mémoire** que **fréquemment plusieurs mécanismes sont associés**, d'où l'importance d'analyser simultanément tous les paramètres de base.

REMARQUE

Chez le sujet âgé, l'anémie se révélera plus fréquemment par son retentissement sur des organes déjà pathologiques tels que le myocarde et surtout le système nerveux central. Des manifestations cardiovasculaires ou neurologiques centrales doivent donc y faire penser.

Figure 1-1 **Diagnostic d'une anémie aiguë.**
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, G6PD : glucose 6-phosphatase déshydrogénase, VGM : volume globulaire moyen.



AGRANULOCYTOSE

R. Delarue

DÉFINITION

C'est l'absence totale de polynucléaires (moins de 100/mm^3). Toutefois, cette définition doit s'étendre à une neutropénie récente et profonde (moins de 500/mm^3), qui pourrait très rapidement s'aggraver en une agranulocytose vraie et comporter le même risque. Quels que soient les chiffres des autres lignées, l'agranulocytose expose au risque d'infection bactérienne sévère (et d'infection fongique systémique en cas d'agranulocytose durable). Suivant la cause, l'évolution est variable, mais quelle que soit l'origine de l'agranulocytose, le taux de mortalité est non nul, et de cause infectieuse.

DIAGNOSTIC

Il est aisé au vu de l'hémogramme, mais il suppose de savoir demander un hémogramme devant tout épisode infectieux sévère ou même banal (angine, aphtes buccaux), mais ne répondant pas normalement à un traitement antibiotique.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE INITIALE

L'agranulocytose peut être découverte de manière fortuite ou dans le cadre du suivi d'un traitement médicamenteux chez un patient ne présentant ni fièvre, ni signe clinique en faveur d'une infection.

La prise en charge doit être double :

— *étiologique* : une cause doit être recherchée en urgence, ce qui en pratique nécessite un avis spécialisé. Les médicaments possiblement incriminés doivent être arrêtés. Un myélogramme est le plus souvent nécessaire ;

— *préventive* : des mesures de surveillance sont nécessaires (température +++) pour traiter rapidement une neutropénie fébrile. Un isolement protecteur est justifié chez les patients hospitalisés. En revanche, une prophylaxie antibiotique ou un traitement par facteurs de croissance granulocytaires sont inutiles.

Quelle que soit la cause, la présence de fièvre ou de signes cliniques d'infection impose la mise en route très rapide d'un traitement par **antibiotiques** (*voir* p. 562).

En règle générale, cette prise en charge impose une **hospitalisation** en urgence étant donné la nécessité d'une surveillance rapprochée due aux risques d'aggravation brusque de l'infection. À l'hôpital, des mesures d'asepsie particulières doivent être prises : chambre seule, isolement protecteur, lavage des mains, port de masques, limitation des visites. Il faut proscrire les sources de surinfection que sont les injections sous-cutanées ou intramusculaires, limiter les gestes invasifs et surveiller les points d'effraction cutanéomuqueuse.

Le *choix des antibiotiques doit satisfaire plusieurs critères* : spectre large, bonne diffusion tissulaire, rapidité de bactéricidie, synergie. Il doit également prendre en compte les micro-organismes éventuellement suspectés du fait, soit de la sémiologie associée à la fièvre, soit du terrain ou des thérapeutiques en cours favorisant un type de micro-organismes particulier, soit des antécédents infectieux du patient.

Ce traitement, instauré dans les heures qui suivent la découverte de la fièvre sur agranulocytose et sans attendre les résultats des examens bactériologiques pratiqués en urgence, est éventuellement adapté si un germe est identifié.

Il faut *suspecter une cause toxique ou immuno-allergique médicamenteuse* et interrompre sans attendre tous les médicaments non indispensables, et surtout ceux qui ont été introduits dans les trois mois précédents car ce sont les plus suspects.

MÉCANISME ET ÉTIOLOGIE

L'enquête étiologique doit être réalisée très rapidement en même temps que le traitement mis en place. Elle comporte, outre l'interrogatoire et la comparaison avec un hémogramme précédent éventuel, un **myélogramme**.

En cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse, le myélogramme montre :

— soit une absence totale de précurseurs de la lignée granuleuse laissant préjuger d'une durée d'au moins dix jours de l'agranulocytose et donc du risque infectieux ;

— soit un début de régénération de ces précurseurs permettant d'envisager une maturation et donc une correction de l'agranulocytose sanguine en quelques jours. Dans ce cas, l'analyse précise de chacun des « compartiments » de maturation décomptés par le myélogramme

montre généralement qu'il s'agit d'une moelle peu riche en éléments de la lignée granuleuse, aux dépens des éléments matures, réalisant un « blocage de maturation », en général au stade du promyélocyte.

Les autres diagnostics possibles sont les suivants.

• *L'envahissement médullaire leucémique*, surtout la leucémie aiguë à promyélocyte (LAM3) lorsque les cellules pathologiques ne sont pas décelables dans le sang périphérique. Plaident contre ce diagnostic, l'absence d'anémie, l'absence de thrombocytopénie ou l'absence de coagulopathie de consommation ; l'éliminent, la faible richesse de la moelle, le faible pourcentage et surtout la morphologie normale des promyélocytes médullaires sans les granulations anormales et fagots de corps d'Auer qui caractérisent le cytoplasme dans cette leucémie.

• *Plus rarement, d'autres leucémies aiguës peu prolifératives ou comportant une fibrose médullaire cytopéniante*. Plaident contre ce diagnostic l'absence d'anomalie sur les autres lignées sanguines, et surtout l'absence d'envahissement médullaire par des blastes pathologiques.

• *La neutropénie infectieuse*, conséquence de l'infection et non cause de celle-ci qui peut survenir dans le cadre d'infections bactériennes sévères, généralement septicémiques, ou plus rarement d'infections virales. Elle est de très mauvais pronostic pour l'évolution de l'infection. Elle s'accompagne généralement d'une myélémie.

• *La neutropénie centrale auto-immune* est un diagnostic d'élimination.

REMARQUE

Les cas d'agranulocytose aiguë médicamenteuse accidentelle doivent être rapportés aux centres de pharmacovigilance. Cette démarche est particulièrement importante lorsque le médicament incriminé est récemment apparu sur le marché ou n'est pas répertorié comme pouvant provoquer cet accident hématologique.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 40.

THROMBOCYTOPÉNIE

R. Delarue

DÉFINITION

Le rôle des plaquettes dans l'hémostase primaire rend compte du risque hémorragique des thrombocytopénies. En l'absence d'anomalies de l'hémostase surajoutées, ce risque hémorragique est nul au-dessus de 80 000 plaquettes/mm^3. Une thrombocytopénie entre 20 000 et 80 000 plaquettes/mm^3 est le plus souvent asymptomatique. Elle peut être responsable d'un purpura pétéchial, d'ecchymoses, mais, si il n'y a ni autre anomalie de l'hémostase, ni cause locale de saignement ni traumatisme, elle ne peut expliquer une hémorragie justifiant l'hospitalisation d'urgence. Les thrombocytopénies sévères justifiant l'hospitalisation (d'urgence éventuellement) sont toujours inférieures à 20 000/mm^3. Toutefois, une thrombocytopénie dans cette zone peut être peu, voire pas symptomatique cliniquement. Il n'y a jamais d'hémorragie viscérale spontanée grave liée à une thrombocytopénie si celle-ci n'est pas cliniquement symptomatique par des signes cutanéomuqueux. La gravité du syndrome hémorragique est liée à sa localisation viscérale ou rétinienne et à l'intensité du syndrome hémorragique cutanéomuqueux (purpura extensif, bulles hémorragiques buccales).

Les **indications à une hospitalisation d'urgence** sont essentiellement cliniques :

— syndrome hémorragique interne diffus ;
— bulles hémorragiques buccales ;
— hémorragies au fond d'œil ;
— symptomatologie neurologique centrale dont céphalées.

DIAGNOSTIC

Il repose sur la numération des plaquettes qui peut être faite en urgence dans tous les laboratoires, la plupart du temps à l'aide d'appareils électroniques qui donnent en quelques minutes les résultats de l'ensemble de l'hémogramme. En l'absence de signes hémorragiques, le chiffre de plaquettes doit être vérifié sur lame ou sur tube citraté. On doit **vérifier l'existence d'anomalies associées de l'hémogramme**,

cytopénies, hyperleucocytose, présence de cellules anormales, qui conduisent à une démarche diagnostique propre et à d'éventuelles mesures thérapeutiques spécifiques. Il s'agit alors généralement de thrombocytopénies centrales. Une intoxication aiguë alcoolique peut provoquer une thrombocytopénie isolée qui est régressive en huit à dix jours après l'arrêt de l'intoxication. Elle est cependant généralement asymptomatique. Dans un contexte d'infection sévère ou de tableau aigu avec choc, la thrombocytopénie s'intègre généralement dans une coagulation intravasculaire disséminée, les symptômes hémorragiques surviennent à un chiffre de plaquettes non effondré puisqu'ils résultent de troubles multiples de l'hémostase.

Dans tous les cas, on doit **analyser le myélogramme** réalisé et ▶ lu en urgence (si ce n'est pas possible sur place, il faut **transférer le patient en service spécialisé** plutôt que traiter à l'aveugle) pour déterminer le mécanisme de la thrombocytopénie.

Le myélogramme fournit en effet plusieurs renseignements :

— richesse en mégacaryocytes : diminuée (mécanisme central de la thrombocytopénie) ou augmentée (mécanisme périphérique) ;

— infiltration médullaire anormale ;

— anomalie patente de maturation des mégacaryocytes (dysmégacaryopoïèse).

ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE

Elle n'est pas fondamentalement différente dans un contexte aigu (*voir* p. 97 et 343).

TRAITEMENT

Thrombocytopénies centrales symptomatiques

Elles sont les seules à devoir généralement relever des transfusions plaquettaires. Celles-ci sont indiquées en cas de thrombocytopénie centrale profonde (< 20 000/mm^3) accompagnée de signes hémorragiques, ou avant et éventuellement après un geste diagnostique ou thérapeutique indispensable et comportant un risque hémorragique (cathétérisme vasculaire, biopsie, geste chirurgical).

▶ Dans l'*urgence*, on peut transfuser des unités « poolées » (une unité plaquettaire par dix kilos de poids corporel). Si les transfusions doivent être multiples, il faut impérativement préférer des concentrés plaquettaires de donneur unique (concentré plaquettaire d'aphérèse).

Purpura thrombocytopénique immunologique

L'indication à un traitement n'est évidente que pour les thrombocytopénies à moins de 20 000/mm^3, ou supérieures à 20 000/mm^3 mais accompagnées d'un syndrome hémorragique (ce qui est rare).

Le choix du traitement initial se fait entre les perfusions d'immunoglobulines polyvalentes à fortes doses et la corticothérapie à 1, voire 2 mg/kg/j. La corticothérapie à très fortes doses (« bolus ») n'a pas d'efficacité supérieure démontrée par rapport à la dose classique. Les gammaglobulines à fortes doses ont une action un peu plus rapide (quelques jours) mais brève (une quinzaine de jours maximum). Les modes d'administration relèvent de protocoles divers selon les services, mais généralement ne dépassent pas deux à trois jours de traitement (dose totale 2 g/kg). Un relais par la corticothérapie à 1 mg/kg/j doit être institué dès la fin des perfusions pour éviter une chute rapide des plaquettes.

Qu'elle soit administrée seule ou en relais des immunoglobulines intraveineuses, la corticothérapie est généralement poursuivie à 1 mg/kg pendant quinze jours à trois semaines, puis à doses rapidement décroissantes. Le coût des gammaglobulines à fortes doses est considérable et elles ne sont donc formellement indiquées qu'en cas de syndrome hémorragique menaçant ou de contre-indication à la corticothérapie. Les transfusions plaquettaires ne sont pas indiquées sauf en cas d'hémorragies cérébroméningées. Le traitement ultérieur des formes chroniques est discuté p. 345.

Thrombocytopénies immuno-allergiques

Elles sont souvent profondes et cliniquement sévères. Leur diagnostic n'est souvent que rétrospectif après qu'un des traitements du purpura thrombocytopénique idiopathique (corticoïdes, gammaglobulines) a entraîné une correction rapide (une semaine au moins) et définitive de la thrombocytopénie ou que la thrombocytopénie s'est corrigée spontanément dans les mêmes délais.

Purpura thrombotique thrombopénique (syndrome hémolytique et urémique ou syndrome de Moschcowitz)

Le traitement se discute souvent dans un contexte d'urgence, mais autant du fait du syndrome hémorragique lié à la thrombocytopénie que des manifestations neurologiques, rénales ou du fait de l'hémolyse aiguë.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 40.

AUTRES SYNDROMES HÉMORRAGIQUES RÉVÉLÉS EN URGENCE

R. Delarue

DÉFINITION

Ils peuvent résulter d'un trouble de l'hémostase primaire ou de la coagulation, favorisés ou non par une cause locale.

Ils sont caractérisés *soit* par la répétition et/ou l'abondance des signes hémorragiques, *soit* par l'apparition dans un court laps de temps d'hémorragies dans des territoires différents.

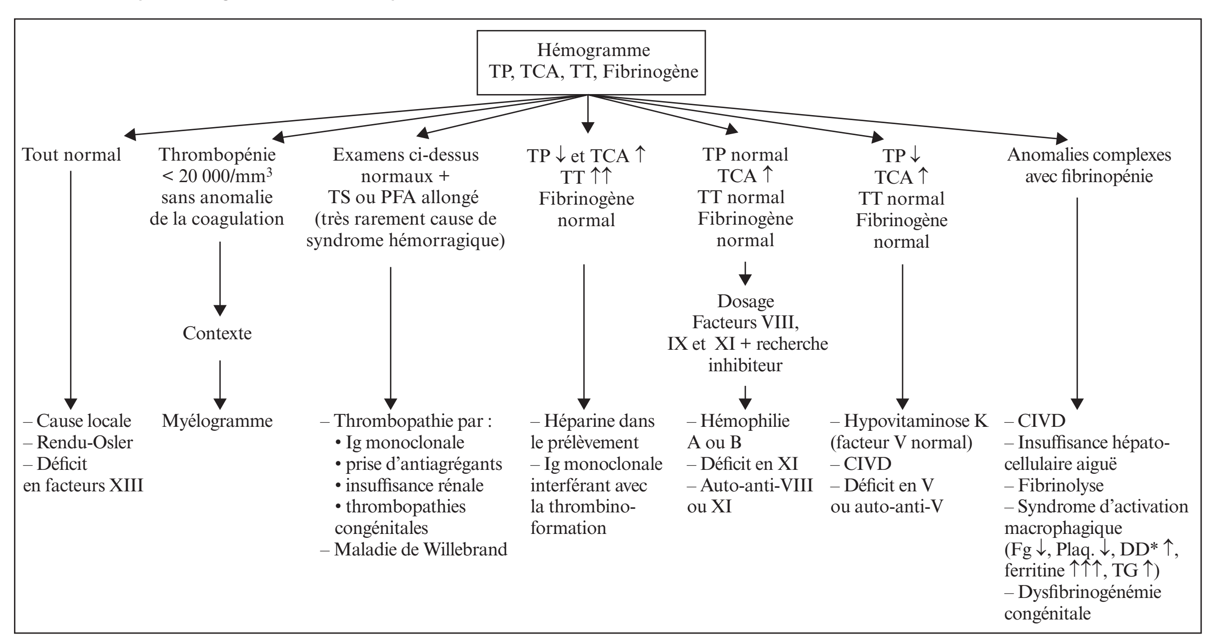
Cependant, une cause locale peut être révélée par un trouble de l'hémostase, et réciproquement.

DIAGNOSTIC

Il peut être orienté par la clinique et est généralement et rapidement éclairé par une étude biologique simple de l'hémostase (figure 1-2). Le **contexte clinique** du sujet (cirrhose hépatique, infection sévère, auto-immunité) et les **antécédents personnels** et **familiaux** de syndromes hémorragiques sont appréciés de façon détaillée (analyse des ▶▶ circonstances et du type d'accident hémorragique passé), **afin d'évaluer l'imputabilité de la symptomatologie hémorragique au type de trouble de l'hémostase correspondant**.

En effet, un trouble de l'hémostase primaire isolé se révèle cliniquement par des hémorragies de caractère spontané, dont la localisation cutanée est un signe caractéristique (purpura, ecchymose), et à un degré plus sévère au niveau muqueux (épistaxis, gingivorragie) voire viscéral (hémorragie cérébrale), mais ne comporte jamais d'atteinte spontanée des tissus de soutien (donc pas d'hémarthrose, ni d'hématome musculaire). Il est diagnostiqué biologiquement par un allongement du temps de saignement (rarement réalisé) sans allongement des temps de coagulation. Le premier examen à réaliser est un hémogramme car une cause majeure de syndrome hémorragique par trouble de l'hémostase primaire est la thrombocytopénie sévère (*voir* p. 11), qui est une contre-indication à la vérification du temps de saignement qui est nécessairement allongé voire interminable.

Figure 1-2 **Exploration d'un syndrome hémorragique aigu (grave).**
DD* : D-dimères, Fg : fibrinogène, Plaq. : plaquettes, TCA : temps de céphaline activée, TG : triglycérides, TP : taux de prothrombine, TS : temps de saignement, TT : temps de thrombine.



L'enquête étiologique de cette thrombocytopénie profonde détermine d'abord le mécanisme central ou périphérique, puis l'origine exacte (*voir* p. 97 et 343).

En revanche, devant un tableau hémorragique cutanéomuqueux associé à une thrombocytopénie peu profonde, il faut rechercher une cause surajoutée de trouble de l'hémostase primaire (prise d'antiagrégants plaquettaires), ou de la coagulation (*voir* ci-dessous). Un syndrome hémorragique avec plaquettes et coagulation normales et allongement du temps de saignement fait rechercher une prise d'antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]), une maladie de Willebrand par le dosage du cofacteur de l'agrégation plaquettaire à la ristocétine (mais la révélation est rarement aiguë), une dysglobulinémie (notamment maladie de Waldenström où les hémorragies sont parfois révélatrices). L'insuffisance rénale est une cause de thrombopathie, mais celle-ci ne peut pas expliquer à elle seule un syndrome hémorragique grave.

Un trouble de la coagulation peut être suspecté cliniquement devant des hémorragies des tissus de soutien (hématomes sous-cutanés, musculaires avec un risque de syndrome des loges, articulaires, ou viscéraux) ou dès l'analyse du contexte (insuffisance hépatocellulaire sur hépatopathie, déficit en facteurs vitamine K-dépendants secondaire à une cholestase chronique, coagulation intravasculaire disséminée sur infection sévère…), mais est confirmé par l'étude de la coagulation et le dosage des facteurs. Parfois, aucun contexte suggestif n'existe et il faut conduire les investigations en fonction du mécanisme suggéré par les anomalies du bilan d'hémostase (*voir* figure 1-2).

TRAITEMENT

La constatation d'un syndrome hémorragique doit faire proscrire a priori tout traitement anticoagulant ou antiagrégant, et tout geste invasif (biopsies, abord vasculaire, chirurgie) ou injection intramusculaire avant d'avoir étiqueté le trouble de l'hémostase et adapté la thérapeutique. Selon la cause, on peut prévoir dans certains cas le délai approximatif de correction sous traitement.

Thrombocytopénie centrale

Les transfusions de plaquettes permettent d'amener leur chiffre au-dessus du seuil de 50 000/mm^3, ce qui doit corriger transitoirement le trouble de l'hémostase (*voir* p. 616).

Thrombocytopénie périphérique immunologique profonde

Elle répond à un traitement initial par corticothérapie ou immunoglobulines polyvalentes qui, dans 80 p. 100 des cas et avec un délai moyen de trois jours, permet d'atteindre un chiffre de plaquettes supérieur à 50 000/mm^3. L'augmentation du taux de plaquettes permet l'arrêt rapide du syndrome hémorragique dans la majorité des cas.

Déficit en facteurs vitamine K-dépendants lié à un surdosage (direct ou par interférence) en antivitamines K

La prise en charge dépend du type et de l'intensité du saignement, de l'INR mesuré et de l'INR cible. En cas de syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital, ce déficit peut être instantanément compensé par l'apport de concentré de ces facteurs, le PPSB (20 UI/kg de F IX), ou de plasma frais congelé viro-inactivé (20 ml/kg), en cas de syndrome hémorragique sévère. L'apport de vitamine K (20 mg per os, ou IVL en cas d'impossibilité ou de défaut d'absorption), ou l'arrêt des antivitamines K (AVK) ou des produits interférant avec leur absorption, ne commence à corriger le déficit qu'avec un délai de plusieurs heures, et est donc réservé aux formes peu ou asymptomatiques. Les recommandations concernant l'attitude à avoir concernant la prescription des AVK et de l'éventuelle administration de vitamine K ont été mises à jour en juin 2010 par la Haute autorité de santé (HAS).

Coagulation intravasculaire disséminée

(*voir* p. 148-149 et 534-537)

Elle doit être traitée à la fois au plan étiologique (infection, hémolyse, choc, leucémie aiguë…) et symptomatique par supplémentation en tous les facteurs de la coagulation (présents dans le plasma frais, 10 à 15 ml/kg), et en plaquettes (1 UI/10 kg) jusqu'à disparition d'un syndrome hémorragique franc (cutané, digestif…). L'hypofibrinogènémie profonde peut nécessiter le perfusion de fibrinogène. Le versant thrombotique du tableau fait parfois utiliser de l'héparine à 100 UI/kg/j en perfusion continue.

Fibrinogénolyse primitive

Le traitement repose sur les antifibrinolytiques, soit activateurs du plasminogène (acide tranexamique [Exacyl®], voie IV, 4 g/24 h, en 2

ou 3 administrations [ou per os à 1 à 3 g/24 h en situation de moindre urgence]).

▶▶ Une **condition d'utilisation** est la **certitude du diagnostic**, car ils sont formellement contre-indiqués en cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ils sont donc rarement utilisés. Un traitement substitutif par le fibrinogène peut leur être éventuellement associé. Les fibrinogénolyses primitives cèdent le plus souvent avec l'élimination de la cause.

Syndrome hémorragique de l'insuffisance hépatocellulaire

Il est particulièrement difficile à traiter. L'apport des facteurs déficitaires pose un problème en raison du déficit de synthèse en facteur V, absent du PPSB, ce qui nécessite l'apport de plasma frais, donc de volumes importants. De plus, une fibrinogénolyse latente ou une CIVD peuvent apparaître secondairement du fait de la mauvaise élimination des facteurs activés de la coagulation.

Hémophilie acquise par auto-anticorps (anti-VIII le plus souvent)

Il s'agit d'une des pathologies hémorragiques les plus graves. Ce diagnostic impose des **précautions draconiennes** (notamment l'interdiction de tout aliment traumatisant y compris les croûtes de pain), l'**abstention de tout geste invasif**, la transfusion très rapide en facteurs de coagulation activés (facteur VIIa [Novoseven®]) et requiert un milieu spécialisé. Le traitement étiologique immunomodulateur repose sur les immunoglobulines polyvalentes à fortes doses et/ou la corticothérapie, parfois sur le cyclophosphamide ou le rituximab, et n'est généralement efficace qu'après plusieurs semaines.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 41.

SYNDROME CAVE SUPÉRIEUR

R. Delarue

DÉFINITION

C'est la symptomatologie résultant d'une compression de la veine cave supérieure (et de ses affluents) en règle par un processus tumoral médiastinal. L'urgence est liée au risque de thrombose étendue des troncs veineux supracardiaques.

DIAGNOSTIC

Il doit être suspecté cliniquement devant un œdème facial, débutant au niveau des paupières, puis s'accompagnant d'un comblement des creux sus-claviculaires.

L'un de ces signes doit impérativement faire rechercher une turgescence du réseau veineux sublingual et des veines jugulaires, mais surtout une circulation veineuse thoracique collatérale apparente qui traduit de façon quasi spécifique l'obstruction (ou la diminution) au retour veineux normal de la moitié supracardiaque du corps. On recherche des signes inflammatoires locaux, régionaux ou la **notion d'apparition brutale des signes de compression**, ou d'une douleur ▶ cervicale ou thoracique, suggérant la **complication par une thrombose complète de la veine cave supérieure ou de l'un des troncs veineux cervicaux** en amont. Des signes de compression trachéale peuvent être associés, se traduisant par une toux sèche quinteuse, et une dyspnée haute inspiratoire et expiratoire. On peut également retrouver des signes d'envahissement péricardique (péricardite, tamponnade) ou pleural (épanchement, douleur). L'examen des aires ganglionnaires, en particulier cervicales, recherche des adénopathies dont l'accessibilité aide à la rapidité du diagnostic par ponction et biopsie. La radiographie de thorax doit être réalisée rapidement afin d'authentifier la suspicion de syndrome tumoral médiastinal compressif, dont les rapports topographiques avec les vaisseaux et autres organes médiastinaux sont appréciés dans le détail par un scanner thoracique. L'écho-Doppler des vaisseaux cervicothoraciques permet de préciser le retentissement et de rechercher une éventuelle thrombose constituée.

CONDUITE À TENIR

• L'urgence est essentiellement vasculaire et doit faire mettre en route un **traitement anticoagulant** à dose hypocoagulante dès que l'on s'est assuré de l'absence de troubles de l'hémostase ou de coagulation sur le bilan d'hémostase initial : thrombocytopénie par envahissement médullaire, CIVD au cours des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) avec syndrome tumoral médiastinal. Le traitement anticoagulant est obligatoirement de l'héparine standard (IV ou sous-cutanée), voire de bas poids moléculaire en l'absence de contre-indication (en particulier syndrome de lyse avec retentissement rénal). Les AVK (et autres antithrombotiques) sont contre-indiqués. Dans les cas les plus graves, la pose d'une endoprothèse vasculaire peut se discuter.
• On doit rapidement obtenir le diagnostic étiologique, par le prélèvement des adénopathies tumorales. Il faut **rechercher avec soin une adénopathie superficielle** dont la ponction puis la biopsie éviteraient une chirurgie thoracique. Il faut notamment, avec le plus grand soin, rechercher, en se plaçant derrière le patient, une adénopathie située en rétroclaviculaire, derrière la partie la plus interne de la clavicule et sous le sterno-cléïdomastoïdien. Cette localisation passe souvent inaperçue du fait de l'œdème et facilite grandement le diagnostic, car d'accès chirurgical aisé.
• En l'absence de localisation plus accessible, on a recours à une **biopsie par médiastinoscopie cervicale ou par médiastinotomie antérieure**. Le plus souvent, il s'agit d'un lymphome à grandes cellules B, ou d'un lymphome de Hodgkin, parfois d'un lymphome lymphoblastique T, ou, enfin d'un carcinome pulmonaire anaplasique. L'hémogramme peut révéler la présence dans le sang de cellules anormales, en particulier de blastes leucémiques, ce qui dans ce contexte fait préférer un **myélogramme** afin de typer l'hémopathie. Dans presque tous les cas, c'est une hémopathie maligne agressive qui requiert une prise en charge en milieu spécialisé pour la poursuite du bilan d'extension et la mise en route rapide du traitement étiologique. Il faut absolument **éviter la corticothérapie à visée « décompressive » avant d'avoir obtenu le diagnostic histologique d'où découle le type de traitement**, car son efficacité transitoire risque, dans cette situation comme dans d'autres, de fausser par nécrose partielle la composition cellulaire et l'architecture du prélèvement biopsique, empêchant un diagnostic correct et donc une attitude thérapeutique adéquate à long terme. En outre, une corticothérapie trop rapide fait courir le risque de syndrome de lyse tumorale aux conséquences métaboliques potentiellement fatales, et ce d'autant qu'elles ne sont pas anticipées. **Enfin, il faut proscrire la mise en place d'un accès veineux central jugulaire ou sous-clavier.**
• L'évolution sous anticoagulants doit être surveillée, mais seul le traitement étiologique permet la résolution du syndrome cave supérieur, autorisant alors l'arrêt des anticoagulants.

COMPRESSIONS MÉDULLAIRES

R. Delarue

ÉTIOLOGIE

Elles sont essentiellement dues à des épidurites néoplasiques avec deux causes principales : myélome et lymphome hodgkinien ou non hodgkinien.

DIAGNOSTIC

▶ Une compression médullaire doit être recherchée devant des **signes radiculaires** qui la précèdent souvent et sont parfois sous-évalués (névralgie cervicobrachiale, sciatalgie, radiculalgie thoracique ou abdominale lors d'efforts de toux…).

Cependant, ces signes sont parfois absents et ce n'est que devant une douleur rachidienne, voire une hypotonie des membres inférieurs que l'on recherche des signes d'irritation pyramidale et des voies longues (diminution de la force musculaire et de la sensibilité). Le niveau de compression est parfois difficile à apprécier cliniquement en cas d'épidurite étendue sur plusieurs niveaux.

Les radiographies du rachis sont indispensables, mais doivent impérativement être complétées rapidement par une IRM. La recherche d'une gammapathie monoclonale sérique ou d'une protéinurie de Bence-Jones, d'un envahissement médullaire myélomateux ou lymphomateux, d'un syndrome tumoral ganglionnaire ou extraganglionnaire facilement accessible, permet bien souvent d'éviter le retard diagnostique et thérapeutique.

Une intervention chirurgicale à visée diagnostique ou une biopsie percutanée guidée par l'imagerie n'est nécessaire que s'il n'y a aucun élément d'orientation diagnostique ou si le cadre nosologique n'est pas clair (pic monoclonal sans infiltration médullaire, tableau compatible avec un plasmocytome) ou s'il existe un antécédent de lymphome de bas grade faisant suspecter une transformation histologique agressive locale responsable de la compression. Ce geste local à visée diagnostique est le plus souvent réalisé dans un cadre plus large, c'est-à-dire thérapeutique.

TRAITEMENT

Même si dans tous les cas un avis neurochirurgical est obligatoire, la place thérapeutique de la chirurgie au cours de l'épidurite compressive reste actuellement discutée. En effet, il existe un risque d'aggravation post-opératoire et de retard à la mise en route d'une chimiothérapie, de toute façon indispensable. Elle est cependant nécessaire en cas d'instabilité rachidienne majeure. La place de la radiothérapie est également controversée, d'une part en l'absence de supériorité démontrée sur la chimiothérapie, d'autre part parce qu'elle compromettrait chez un sujet jeune la possibilité ultérieure d'une irradiation corporelle totale dans le cadre d'une intensification thérapeutique (auto- ou allogreffe). C'est pourquoi, après connaissance du diagnostic étiologique – qu'il soit déduit du reste du tableau (myélome ou lymphome agressif) ou obtenu par chirurgie rachidienne – l'attitude thérapeutique doit consister ▶ le plus souvent en la **mise en route en urgence d'une chimiothérapie incluant une corticothérapie**, éventuellement à fortes doses (par exemple, dexaméthasone ampoules injectables IV 40 mg/j × 4 jours).

Chez le sujet âgé (> 65 ans), il n'existe pas de contre-indication à la radiothérapie à visée « décompressive » puisqu'un renforcement thérapeutique incluant une irradiation totale n'est pas envisagé après cet âge. Néanmoins, comme mentionné plus haut, la supériorité de cette procédure sur la chimiothérapie associée à la corticothérapie à fortes doses et l'innocuité neurologique n'étant pas démontrées, l'attitude dépend des équipes.

HYPERCALCÉMIE

R. Delarue

MÉCANISMES ET ÉTIOLOGIE

Une hypercalcémie, liée soit à une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes sous l'effet de diverses cytokines, soit beaucoup plus rarement sous l'effet d'une protéine analogue de la parathormone (PTH), peut compliquer et/ou révéler certaines hémopathies malignes.

Au premier rang des causes, on trouve le myélome multiple ; au second, la leucémie T de l'adulte infecté par le virus HTLV-I

(ATLL) et les lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules B. De façon rare mais notable, une hypercalcémie peut survenir au cours d'une leucémie aiguë lymphoblastique, et exceptionnellement au cours d'une hémopathie lymphoïde chronique B. La coïncidence d'une hémopathie et d'une hyperparathyroïdie primitive est aussi possible.

DIAGNOSTIC

L'hypercalcémie entraîne un risque de trouble du rythme cardiaque et de diminution de l'espace QT, parfois majorés par d'autres désordres métaboliques. Le risque est celui de la survenue de troubles du rythme ventriculaire (tachycardie, fibrillation).

Elle entraîne une **fuite hydrosodée (mécanisme multiple : diabète insipide néphrogénique, diminution de la réabsorption tubulaire du sodium…)**, source de déshydratation extracellulaire, puis globale, provoquant une insuffisance rénale aiguë initialement fonctionnelle (dont le risque majeur est de précipiter la défaillance rénale organique au cours du myélome).

Elle entraîne également des **troubles digestifs**, et des **troubles de la vigilance** allant parfois jusqu'au coma. Il faut donc penser à une hypercalcémie devant tous ces signes, mais également devant une **altération de l'état général avec perte de poids et déshydratation**. La calcémie normale est de 2,4 à 2,6 mmol/l pour un sujet normo-albuminémique. Le calcul de la calcémie corrigée s'avère souvent nécessaire chez les sujets atteints d'hémopathie maligne, en particulier de myélome, du fait d'une hypo-albuminémie fréquente : calcémie corrigée (mmol/l) = calcémie (mmol/l) + 0,02 × (40 – albuminémie en g/l). Une alternative est de doser la calcémie ionisée

Sauf dans le myélome et dans les leucémies T associées à HTLV-I, le mécanisme de l'hypercalcémie mérite d'être exploré quand cela est matériellement possible afin de différencier les principaux mécanismes (sécrétion d'une protéine « PTH-like », hyperproduction d'analogues de la vitamine D_3).

TRAITEMENT

Réhydratation saline rapide et prolongée (isotonique ou hypotonique suivant le caractère global ou intracellulaire prédominant de la déshydratation). Elle est toujours nécessaire. Certains utilisent un schéma de diurèse forcée par le furosémide (action calciurétique) avec une compensation de la diurèse par du sérum physiologique en compensant aussi les pertes en potassium (tableau 1-II).

Tableau 1-II **Exemple de schéma de diurèse (dont calciurèse) forcée associée à une réhydratation.**

– Perfusion de base sur 24 heures : 3 l de sérum physiologique + 2 g KCl/l
– Furosémide, 20 mg toutes les 6 heures
– Surveillance ionogramme sanguin + calcémie par 12 heures, ionogramme urinaire par 24 heures
– Surveillance de la diurèse toutes les 6 heures + hémodynamique (FC, PA)
– Compensation au cours des 6 heures suivantes sans retard, du volume de diurèse des 6 heures précédentes par du sérum physiologique avec 4 g de KCl et une ampoule de $MgCl_2$ par litre
– Bilan apports/diurèse = base (3 l) + compensation – diurèse = 31 = réhydratation pour 24 heures
NB : l'apport de potassium doit être adapté au ionogramme sanguin et urinaire

FC : fréquence cardiaque, PA : pression artérielle.

Mise en route du traitement spécifique de l'hémopathie maligne. Au cours du myélome, toutes les chimiothérapies comportent une corticothérapie qui a l'avantage en outre de diminuer l'activité ostéoclastique.

Substances hypocalcémiantes (tableau 1-III). Les bisphosphonates en intraveineux sont d'utilisation très large, leur action est rapide et prolongée. Il n'y a pas d'indication à la calcitonine.

En cas d'hypercalcémie extrême (> 4-5 mmol/l), l'épuration extrarénale peut être indiquée.

L'hypercalcémie reste une cause de précipitation d'une défaillance rénale multifactorielle en particulier au cours du myélome lorsqu'une chaîne légère libre est présente dans les urines. Le traitement doit donc être rapide, associé à une alcalinisation des urines pour éviter la toxicité rénale des chaînes légères.

Tableau 1-III **Substances hypocalcémiantes.**

– Pamidronate (Ostepam®) : une injection de 30 à 90 mg IV dans 500 ml de sérum physiologique en perfusion de 3 heures
– Acide zolédronique (Zometa®) : 4 mg IV dans 50 ml de sérum physiologique en perfusion de 15 minutes. À adapter à la fonction rénale

LEUCOSTASE

R. Delarue

DÉFINITION

C'est l'accumulation au niveau des capillaires pulmonaires et cérébraux de certains types de blastes leucémiques, liée à l'adhérence augmentée de ceux-ci et à leur faible déformabilité, entraînant une hyperviscosité. Elle constitue surtout un risque en cas de leucocytose supérieure à 100 000/mm^3.

ÉTIOLOGIE

Le syndrome de leucostase est essentiellement l'apanage des leucémies aiguës de type myéloblastique (M1 et M2), myélomonocytaire (M4) et monoblastique (M5). La viscosité et l'adhérence plus faibles des cellules matures qui prédominent dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) expliquent que des chiffres de leucocytes beaucoup plus élevés puissent être observés sans aucune conséquence.

DIAGNOSTIC

Le syndrome de leucostase se manifeste par une détresse respiratoire d'apparition et d'aggravation rapides, avec une hypoxémie sévère, parfois difficile à évaluer initialement sur les gaz du sang du fait de la consommation in vitro d'oxygène par les blastes (la surveillance est mieux effectuée par mesure transcutanée de la saturation en oxygène au bout du doigt, sous réserve d'un état hémodynamique correct). Fréquemment, l'auscultation pulmonaire est normale.

L'aspect radiologique pulmonaire typique consiste en des images bilatérales floconneuses « pommelées », d'apparition retardée.

Au niveau cérébral, elle provoque des troubles de la vigilance, voire un coma ou des convulsions.



Il faut particulièrement se méfier du risque de précipiter une leucostase par une transfusion de culots globulaires (qui augmente la viscosité sanguine par élévation de l'hématocrite) **chez un patient hyperleucocytaire**.

TRAITEMENT

Lorsque la symptomatologie respiratoire est déjà installée, certains auteurs ont rapporté une efficacité spectaculaire des leukaphérèses (cytaphérèses) poursuivies jusqu'à efficacité de la chimiothérapie. Cependant, aucune étude contrôlée n'a pu être réalisée pour démontrer la supériorité de cette attitude sur la seule chimiothérapie qui doit être instaurée d'urgence.

L'attitude préventive est essentielle. Elle consiste à débuter la chimiothérapie en urgence devant toute leucémie aiguë myéloïde (LAM) hyperleucocytaire à plus de 50 000/mm^3 ou à temps de doublement rapide (moins de 48 heures), y compris avec un traitement d'attente par l'hydroxyurée, et à **ne pas transfuser les patients tant qu'ils sont hyperleucocytaires**. Il faut éviter les facteurs susceptibles d'aggraver la détresse respiratoire (surcharge), ou les troubles neurologiques centraux (sédatifs). Ce traitement débuté en urgence doit bénéficier d'une surveillance très rapprochée du fait de la présence quasi constante d'un syndrome de lyse biologique (*voir* p. 528-531).

HYPERVISCOSITÉ PLASMATIQUE

R. Delarue

DÉFINITION

La viscosité du sang dépend du taux de l'hématocrite et de la viscosité plasmatique. L'hyperviscosité sanguine liée à la polyglobulie est essentiellement cause de thrombose (*voir* p. 257), la modification

de la couleur des téguments attire souvent l'attention assez tôt pour que l'hyperviscosité majeure ne soit pas révélatrice. Il n'en est pas de même dans les hyperviscosités liées aux modifications des protéines plasmatiques qui peuvent être tout à fait torpides.

MÉCANISMES ET ÉTIOLOGIE

La viscosité plasmatique est augmentée par l'élévation du fibrinogène, des α_2-globulines et des immunoglobulines.

Seule l'augmentation de la viscosité plasmatique due à une augmentation des immunoglobulines, le plus souvent du fait d'un pic monoclonal, peut être responsable d'un véritable syndrome d'hyperviscosité. Une immunoglobuline monoclonale M est généralement en cause, car la structure pentamérique (macroglobuline) des IgM constitue un facteur notable d'augmentation de viscosité intrinsèque. Néanmoins, une IgG_2 ou une IgA peuvent être en cause, en particulier à des taux très élevés, car elles ont parfois une viscosité intrinsèque élevée. Il s'agit donc le plus souvent de patients atteints de maladie de Waldenström et plus rarement de myélome.

DIAGNOSTIC

L'hyperviscosité provoque des signes neurologiques à type de troubles de la vigilance voire un coma, une diminution de l'acuité visuelle et une hypoacousie, des acouphènes, ainsi que des vertiges, parfois une hypotension orthostatique. Le fond d'œil (examen important pour le diagnostic) montre invariablement des signes tels qu'un œdème papillaire, des hémorragies rétiniennes et une dilatation veineuse. La viscosité plasmatique peut être mesurée dans des laboratoires spécialisés, mais cette mesure intervient peu dans la prise en charge. Seule une viscosité in vitro au moins quatre fois supérieure à la normale peut entraîner des symptômes cliniques, mais sa détermination est rarement utile en pratique.

TRAITEMENT

Le traitement d'urgence de l'hyperviscosité plasmatique est les plasmaphérèses, initialement rapprochées (échanges quotidiens pour remplacer deux masses plasmatiques en 1 à 3 jours) afin d'éliminer rapidement une quantité importante de la globuline en cause, puis espacées tous les 8 à 10 jours, jusqu'à obtention par le traitement spécifique d'une diminution de la synthèse de l'immunoglobuline.

Le traitement spécifique est celui de la maladie en cause. Il a bien sûr une efficacité retardée due à la durée de vie des immunoglobulines, qui persistent (demi-vie des IgG : 3 semaines, des IgM et des IgA : 1 semaine) après l'arrêt de la production. Il est rare que cet arrêt de production par la chimiothérapie soit rapide et les plasmaphérèses sont donc le plus souvent répétées plusieurs semaines en fonction de l'évolution du taux de l'immunoglobuline monoclonale.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 41.



SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

R. Delarue

DÉFINITION

Le syndrome d'activation macrophagique est révélé le plus souvent par une fièvre et une importante altération de l'état général, associées à des cytopénies sanguines. La mise en évidence d'une hémophagocytose tissulaire permet le diagnostic positif.

La gravité de ce syndrome tient d'une part à ses effets propres, aux conséquences des cytopénies et troubles de l'hémostase jusqu'à la défaillance multiviscérale, d'autre part à la pathologie sous-jacente déclenchante parfois masquée par l'intensité des symptômes liés au syndrome d'activation macrophagique et dont la mise en évidence et le traitement spécifique sont donc retardés, grevant le pronostic.

DIAGNOSTIC

Clinique

La fièvre est quasi constante, parfois désarticulée, supérieure à 38,5 °C et non modifiée par une ou plusieurs antibiothérapies prescrites à l'aveugle. L'altération de l'état général progresse rapidement.

Des adénopathies, une splénomégalie et une hépatomégalie sont généralement présentes, parfois proéminentes, pseudo-tumorales. Ce syndrome tumoral ganglionnaire et hépatosplénique peut être cause (lymphome…) ou conséquence du syndrome d'activation macrophagique.

Il existe fréquemment des signes neurologiques centraux, un ralentissement psychique, parfois un syndrome confusionnel, voire un coma.

On note également, avec une expression clinique variable, une atteinte peu spécifique de divers autres organes : poumons (tableau clinique compatible avec un œdème aigu pulmonaire [OAP]), tube digestif, peau (rash, éruption morbilliforme), cœur (insuffisance cardiaque) et syndrome œdémato-ascitique.

Biologie

• Les cytopénies portant sur une ou plusieurs lignées sanguines sont quasi constantes. Une myélémie est possible. Le caractère paradoxalement « périphérique » (non-rendement transfusionnel) et l'ampleur des fluctuations sont très évocateurs du diagnostic.
• Anomalies mal systématisées de la coagulation, et en particulier fibrinopénie (absolue ou relative par rapport au syndrome inflammatoire), habituellement en l'absence de critères formels de fibrinolyse ou de CIVD. Les autres anomalies biologiques qui peuvent être retrouvées sont :
— une hépatopathie cytolytique et/ou cholestatique, un ictère à bilirubine conjuguée ;
— une augmentation des LDH ;
— une hyperferritinémie parfois majeure ;
— une hypertriglycéridémie ;
— une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

▶ C'est **l'association de ces anomalies qui est évocatrice du diagnostic ainsi que leur caractère fluctuant**, parfois d'un jour à l'autre.

Morphologie

• Le *frottis de moelle osseuse obtenu par aspiration en ponction sternale ou iliaque* montre au sein d'une moelle hématopoïétique de richesse variable, un excès de macrophages. Ces cellules ont un aspect nucléaire bénin et un cytoplasme vacuolé témoignant de leur activation. L'aspect d'hémophagocytose est classiquement retrouvé : vacuoles de phagocytose contenant des cellules sanguines, hématies,

polynucléaires, lymphocytes, plaquettes ou leurs précurseurs médullaires. Cette infiltration n'est cependant pas toujours décelée, du fait des fluctuations importantes et rapides du degré de l'infiltration macrophagique (le myélogramme doit alors être renouvelé) ou du fait d'une fibrose médullaire associée empêchant l'aspiration et faussant donc l'appréciation de la cellularité médullaire.

• L'*histologie médullaire* est parfois nécessaire pour mettre en évidence l'infiltration par les macrophages hémophagocytaires. Elle est également utile au diagnostic étiologique (*voir* plus bas).

• Les *autres examens cytoloqiques* (LCR…) ou histologiques (foie, rate, ganglion…) peuvent également déceler une infiltration, non corrélée cependant aux troubles cliniques et biologiques.

Ces examens peuvent aussi servir au diagnostic étiologique (lymphome, infection comme la tuberculose…).

MÉCANISME ET ÉTIOLOGIE

Il semble établi que le syndrome d'activation macrophagique est la conséquence de la dérégulation de l'activité des lymphocytes T, responsable de la sécrétion de cytokines activant les macrophages. Cette compréhension a été possible par l'étude des formes génétiques de syndrome d'activation macrophagique : lymphohistiocytose familiale, maladie de Chédiak-Higashi, maladie de Griscelli, syndrome lymphoprolifératif lié à l'X. Cette libération de cytokines par les lymphocytes T activés (interféron γ…) et les macrophages (TNF-α…) rend compte de la majorité des signes cliniques et biologiques de ce syndrome.

Les *trois causes principales* de syndrome d'activation macrophagique sont :

— les infections virales, bactériennes (germes pathogènes ou opportunistes de tous types), mycobactériennes, mycotique, parasitaires. Parmi ces infections, l'infection à EBV doit être systématiquement recherchée (par PCR dans le sang) ;

— les lymphomes non hodgkiniens (surtout de phénotype T mature ou NK, mais aussi B), le lymphome de Hodgkin ; l'association d'un syndrome d'activation macrophagique semble être un élément de pronostic défavorable ;

— plus rarement, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Still, la polyarthrite rhumatoïde…

Il faut souligner que le diagnostic étiologique est particulièrement difficile, nécessitant de répéter parfois les examens.

Chez l'enfant, un syndrome d'activation macrophagique d'origine virale surtout peut survenir, mais une affection similaire familiale doit être recherchée (lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale).

TRAITEMENT

Le traitement symptomatique doit être adapté à la situation : support transfusionnel, correction des troubles hydro-électrolytiques ou de la coagulation, traitement d'une défaillance d'organe.

Un lymphome, même de masse tumorale peu importante, peut engendrer un syndrome d'activation macrophagique gravissime, et requiert de ce fait une chimiothérapie urgente.

Une infection documentée ou fortement suspectée fait l'objet d'un traitement spécifique s'il existe.

Toutefois, dans certains cas, ces traitements étiologiques sont mis en défaut, faute de diagnostic ou de thérapeutique efficace rapidement (infection par le VIH, par l'EBV), et il faut essayer un traitement propre de l'activation macrophagique. Diverses thérapeutiques sont utilisées pour passer un cap grave, sans qu'aucune n'ait pu être évaluée scientifiquement du fait de la complexité et de l'ambiance d'urgence qui entourent ces situations. La corticothérapie (prednisolone [Solupred®] 1 mg/kg/j ou bolus IV de méthylprednisolone [Solu-Médrol®] 500 mg × 3 j) agit probablement à plusieurs niveaux du phénomène. L'étoposide (Vépéside®), substance cytotoxique à activité antimonocytaire, présente l'inconvénient relatif d'être hépatotoxique. Les immunoglobulines (1 g/kg × 2 j) sont d'un coût relativement élevé et ne sont pas encore reconnues par tous comme une indication.

ÉVOLUTION

En l'absence de traitement efficace, ou d'amélioration spontanée, un syndrome d'activation macrophagique peut conduire au décès.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 41.

MICRO-ANGIOPATHIE THROMBOTIQUE

O. Hermine et F. Suarez

DÉFINITION

Les micro-angiopathies thrombotiques sont caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique (*voir* p. 78 et 81), une thrombocytopénie et des lésions thrombotiques des petits vaisseaux.

Elles sont dominées par deux grands syndromes, le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique. Les micro-angiopathies thrombotiques peuvent être associées à des cancers, survenir au cours et/ou au décours de la grossesse, d'infections, après la prise de certains médicaments, dans l'évolution des transplantations d'organes ou de moelle ou de certaines pathologies auto-immunes. Certaines formes sont constitutionnelles (mutations des facteurs H, I ou de CD46, contrôlant la voie alterne du complément, mutations d'ADAMTS-13, protéase impliquée dans la dégradation des multimères de facteur von Willebrand).

SYNDROME HÉMOLYTIQUE ET URÉMIQUE (SHU)

Il survient plus fréquemment chez l'enfant, principalement dans les deux premières années de la vie, et chez l'adulte jeune. Il est caractérisé en dehors de l'atteinte hématologique par une atteinte rénale constante.

Épidémiologie

Dans sa forme classique, il survient chez les enfants en bonne santé de façon isolée, ou sous formes de petites épidémies, le plus souvent à la suite d'une gastro-entérite, avec diarrhées hémorragiques et vomissements. La forme classique « post-diarrhéique » est due à l'*E. coli* 0157:H7 producteur de shiga-toxine ou plus rarement aux infections à shigelles, pneumocoques, salmonelles.

Les formes non post-infectieuses de syndrome hémolytique et urémique (« SHU atypiques ») sont possibles, volontiers récidivantes et en général de mauvais pronostic avec une mortalité d'environ 30 p. 100. Elles sont souvent liées à des mutations (plus rarement

des auto-anticorps) intéressant des molécules qui jouent un rôle dans la régulation de la voie alterne du complément (mutations du gène codant pour le facteur H [ou auto-anticorps], mutations du facteur I de CD46 de la thrombomoduline, du facteur B ou de C3).

Signes cliniques

Après une phase prodromique avec fièvre et signes digestifs, le début est en général brutal avec pâleur, douleurs abdominales vomissements accompagnés d'urines sombres suivies d'une oligurie allant souvent jusqu'à l'anurie.

À l'examen clinique, il existe une pâleur, un ictère. Des signes hémorragiques avec des lésions purpuriques, des ecchymoses et des hémorragies digestives basses liées à une colite ischémique, peuvent être observés. Il peut exister une hépatomégalie, mais pas de splénomégalie. Les signes neurologiques (convulsions et de troubles de la conscience) sont beaucoup moins fréquents que dans le purpura thrombotique thrombocytopénique et peuvent être liés à une hypertension artérielle parfois maligne.

Signes biologiques

Il existe une anémie hémolytique mécanique (présence de schizocytes).

Le chiffre des plaquettes est généralement abaissé (rarement en dessous de 30 000/mm^3), surtout dans les formes les plus anémiques.

La créatinine et l'urée plasmatiques sont élevées. L'étude du sédiment urinaire montre la présence d'une hématurie microscopique et d'une leucocyturie. L'hématurie est d'interprétation difficile compte tenu de l'existence d'une hémoglobinurie. Il existe aussi une albuminurie.

L'hémostase ne trouve pas de signe de coagulation intravasculaire disséminée, la fibrine, les facteurs V et VIII étant en général normaux ou élevés.

Le complément ainsi que le C3 et le C4 peuvent être abaissés, notamment dans certaines formes liées à des anomalies de contrôle de la voie alterne du complément.

Diagnostic

Devant ce tableau typique, les examens histologiques ne sont pas nécessaires. Cependant, dans les formes atypiques, la biopsie rénale peut être utile au diagnostic. Les glomérules sont congestifs avec la

présence de thrombus capillaires et/ou artériolaires, l'existence d'un espace clair sous-endothélial, voire un dédoublement de la membrane basale glomérulaire.

Les formes sévères de syndrome hémolytique et urémique peuvent se compliquer d'une nécrose corticale partielle ou complète.

Pronostic

La mortalité est faible, inférieure à 5 p. 100. Cependant, la récupération complète des fonctions rénales n'est observée que dans 70 p. 100 des cas. Les facteurs de mauvais pronostic sont la sévérité initiale de l'insuffisance rénale, la durée de l'anurie, et l'extension des lésions à la biopsie rénale. L'angio-IRM rénale est un outil précieux pour déterminer l'extension et la sévérité d'une éventuelle nécrose corticale compliquant un syndrome hémolytique et urémique. Les formes récurrentes, notamment liées à des anomalies du complément, sont de plus mauvais pronostic avec un risque plus important d'insuffisance rénale terminale, de rechute après transplantation rénale, voire de survenue de poussée de syndrome hémolytique et urémique chez des apparentés après don de rein.

Traitement

Le traitement n'est pas bien codifié. Il fait appel à un traitement symptomatique de l'insuffisance rénale et de l'hypertension artérielle d'une part, et à un traitement spécifique visant à diminuer la formation des thrombi dans les capillaires et artérioles d'autre part.

Le traitement symptomatique, en cas d'anurie de moins de 24 heures, consiste en un rééquilibrage des désordres hydro-électrolytiques et de l'équilibre acidobasique. La pression artérielle doit être normalisée. Les transfusions de culots globulaires ne sont à effectuer qu'en cas d'anémie sévère mal tolérée en raison du risque de surcharge vasculaire. L'hémodialyse peut être nécessaire en cas d'anurie persistante malgré une rééquilibration hydro-électrolytique et un traitement diurétique.

Le traitement spécifique est beaucoup plus discuté, aucune étude prospective n'ayant fait la preuve de son efficacité. L'héparine à dose efficace et les antiagrégants plaquettaires (aspirine, dipyridamole) sont souvent utilisés. Les agents fibrinolytiques (urokinase) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et pourraient même être dangereux. Dans les formes sévères, surtout chez l'adulte jeune, les échanges plasmatiques pourraient être bénéfiques. Aucune étude prospective n'a démontré l'efficacité du traitement par plasma

dans le syndrome hémolytique et urémique. Le traitement antibiotique notamment le Bactrim® (sulfaméthoxazole + triméthoprime) semble augmenter le risque de syndrome hémolytique et urémique en cas de diarrhée liée à des bactéries sécrétrices de vérotoxines. Le plasma est classiquement contre-indiqué dans les formes de syndrome hémolytique et urémique liées à des infections à pneumocoque. Récemment, l'éculizumab, anticorps monoclonal anti-C5, a été utilisé avec succès chez plusieurs patients présentant un syndrome hémolytique et urémique, notamment après transplantation rénale.

PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPÉNIQUE (SYNDROME DE MOSCHCOWITZ)

Le purpura thrombotique thrombocytopénique est un syndrome rare, survenant essentiellement chez l'adulte jeune, caractérisé par l'association de cinq signes cardinaux : une anémie hémolytique mécanique, une thrombopénie, de la fièvre, une atteinte du système nerveux central et une atteinte rénale.

Épidémiologie et étiologie

Il peut s'observer à tout âge mais préférentiellement chez l'adulte jeune et plus fréquemment chez la femme (ratio = 3/2).

Il est le plus souvent idiopathique. Dans 35 à 80 p. 100 de ces formes idiopathiques, est mis en évidence un déficit de l'activité plasmatique de l'ADAMTS-13, une métalloprotéase qui clive les multimères de haut poids moléculaire du facteur von Willebrand. Ce déficit aboutit à la persistance de ces multimères à fort pouvoir agrégant plaquettaire, ce qui déclenche la micro-angiopathie thrombotique. Ce déficit en ADAMTS-13 peut être lié à des auto-anticorps neutralisants ou à une anomalie du gène codant pour cette enzyme.

Dans environ 20 p. 100 des cas, le purpura thrombotique thrombocytopénique est associé à une pathologie sous-jacente bien définie, telle qu'une infection (VIH ++), une grossesse, un lupus érythémateux disséminé ou une autre connectivite (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, sclérodermie, polymyosite), ou une vascularite (périartérite noueuse, maladie de Horton).

Après guérison les rechutes sont rares, mais il existe des formes chroniques à rechutes liées souvent à des anticorps neutralisants anti-ADAMTS-13.

Signes cliniques

Le début est en général brutal, rarement précédé de prodrome à type de syndrome infectieux viral. Les signes hémorragiques et neurologiques sont les premiers à apparaître, suivis de la fièvre et de l'insuffisance rénale.

Les signes neurologiques sont intermittents et fluctuants et sont parfois mal systématisés, à type de céphalées, de confusion, de stupeur, d'hémiparésie, de paralysie des nerfs crâniens, de comitialité… L'insuffisance rénale est modérée contrairement au syndrome hémolytique et urémique, à diurèse conservée et n'a pas de valeur pronostique. Il en est de même pour l'hypertension artérielle.

D'autres atteintes plus rares sont observées (atteintes cardiaque, respiratoire, pancréatique, rétinienne…).

Signes biologiques

L'anémie et la thrombopénie ont les mêmes caractéristiques que dans le syndrome hémolytique et urémique, la thrombopénie étant généralement plus marquée (< 20 000/mm^3) au cours du purpura thrombotique thrombocytopénique. Il existe parfois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. On peut également rencontrer de façon exceptionnelle des signes discrets de coagulation intravasculaire disséminée.

Diagnostic

La présence des cinq signes cardinaux du purpura thrombotique thrombocytopénique – anémie hémolytique, thrombopénie, atteinte neurologique, fièvre et insuffisance rénale – est suffisante pour porter le diagnostic et les preuves histologiques ne sont pas nécessaires. Cependant, dans les formes non complètes, surtout si les schizocytes ne sont pas trouvés sur le frottis sanguin, elles peuvent être utiles.

Tous les organes sont atteints par la micro-angiopathie avec une atteinte des artérioles et des capillaires identiques à celle observée dans le syndrome hémolytique et urémique. La biopsie médullaire et les biopsies des glandes salivaires permettent de trouver ces lésions dans plus de 50 p. 100 des cas.

Pronostic

Le pronostic est de 80 p. 100 de survie à un an.

Traitement

Le traitement symptomatique est indispensable et fait appel à la correction des troubles hydro-électrolytiques, aux antipyrétiques, aux anticomitiaux, voire à l'assistance respiratoire en cas de coma. Les transfusions de culots globulaires sont nécessaires en cas d'anémie profonde. Bien que non logique (et pouvant même aggraver l'atteinte neurologique), la transfusion de plaquettes semble justifiée en cas d'hémorragie non contrôlée ; elle doit se faire en semi-continu, par exemple 4 unités toutes les 4 heures.

Le traitement spécifique fait appel aux échanges plasmatiques qui ont démontré leur efficacité. Les échanges doivent être abondants, environ 60 ml/kg/j au début (environ 1,5 volume plasmatique) avec du plasma frais congelé. Ils sont à répéter tous les jours jusqu'à disparition des signes cliniques et normalisation des paramètres biologiques. Après normalisation, six à huit séances d'échange sont souvent nécessaires dont la fréquence reste à discuter (tous les jours ou deux à trois fois par semaine). En cas d'impossibilité de réalisation immédiate d'échanges plasmatiques, des perfusions de plasma frais congelé (20-25 ml/kg/j) peuvent être entreprises.

Les autres traitements n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les corticoïdes à forte dose peuvent diminuer les signes neurologiques en diminuant l'œdème, mais ont l'inconvénient d'augmenter les risques infectieux.

En l'absence de CIVD (exceptionnelle), l'héparine n'est pas justifiée. Les antiagrégants plaquettaires sont souvent utilisés (aspirine 500 mg à 1 g/24 h en deux ou trois prises) ou le dipyridamole (Persantine®) (100 mg quatre fois par jour).

Dans les formes réfractaires à ces traitements, ou récidivantes, il a été proposé, avec des résultats variables, des perfusions hebdomadaires de vincristine (Oncovin®) (1,5 à 2 mg), la splénectomie, le cyclophosphamide. Dans les formes liées à un anticorps anti-ADAMTS-13, le rituximab semble être un traitement efficace en cas de poussée sévère et/ou de rechutes fréquentes.

MICRO-ANGIOPATHIE ASSOCIÉE AU CANCER

Épidémiologie

La micro-angiopathie est rare au cours des cancers, environ 3 cas pour 1 000. Le cancer de l'estomac est le plus fréquemment associé (50 p. 100), suivi des cancers du sein, du poumon, du pancréas, de la prostate, du côlon ou du foie. Ces cancers sont en général métastatiques.

Signes cliniques et biologiques

L'anémie hémolytique est en général importante et brutale, la réticulocytose n'est pas toujours élevée, et le frottis sanguin objective fréquemment une érythromyélémie en raison d'un envahissement médullaire par les cellules tumorales. Les plaquettes sont également très basses, avec dans 50 p. 100 des cas une CIVD, parfois au premier plan.

Il n'y a généralement pas d'insuffisance rénale. Les signes neurologiques ne sont pas fluctuants comme dans le purpura thrombotique thrombocytopénique et sont en général liés à des hémorragies ou à des métastases intracérébrales.

Diagnostic

La biopsie médullaire est un examen important, montrant une hyperplasie érythroblastique, avec un chiffre normal de mégacaryocytes. Dans plus de 60 p. 100 des cas, elle permet de faire le diagnostic, en retrouvant des métastases médullaires.

D'autres examens morphologiques sont parfois nécessaires pour mettre en évidence d'autres métastases et rechercher le cancer primitif.

Traitement

Le traitement est en général décevant. Malgré l'hémolyse, les transfusions sont souvent nécessaires en grande quantité (en partie du fait de l'absence de régénération médullaire). Les transfusions de plaquettes et d'héparine sont utiles en cas de CIVD.

Les autres thérapeutiques habituellement utilisées dans le purpura thrombotique thrombocytopénique sont peu ou pas efficaces et seule la chimiothérapie, si elle permet une régression tumorale, améliore la micro-angiopathie.

Exceptionnellement, dans les formes sans CIVD, les échanges plasmatiques peuvent être efficaces.

AUTRES MICRO-ANGIOPATHIES

Micro-angiopathies secondaires à la chimiothérapie

Elles surviennent essentiellement après la prise de mitomycine C, et plus rarement de méthyl-lomustine ou après combinaison de

cisplatine/bléomycine, daunorubicine/cytarabine. L'utilisation de la gemcitabine a été associée à plusieurs cas de syndrome hémolytique et urémique. Plus récemment, les traitements par bévacizumab et sunitinib (agents anti-angiogéniques anti-VEGF utilisés dans le traitement de certains cancers) ont été associés à la survenue de micro-angiopathies thrombotiques.

Les signes biologiques sont identiques à ceux du purpura thrombotique thrombocytopénique. Les manifestations cliniques surviennent en général plusieurs semaines après la fin du traitement, parfois plus d'un an après alors que les patients sont en rémission complète. La fièvre et l'atteinte neurologique sont plus rares que dans le purpura thrombotique thrombocytopénique. Il peut exister une insuffisance rénale, une hypertension artérielle, une atteinte pulmonaire hypoxémiante liée à un œdème lésionnel.

Le pronostic est péjoratif avec plus de 50 p. 100 de décès. D'un point de vue thérapeutique, la chimiothérapie doit être arrêtée.

Les échanges plasmatiques peuvent améliorer les signes hématologiques, mais en général pas l'insuffisance rénale. L'héparine, les antiagrégants plaquettaires n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les transfusions dans la mesure du possible doivent être évitées, car elles peuvent aggraver les anomalies rénales et pulmonaires.

Micro-angiopathies secondaires à la quinine et ses dérivés

Un authentique tableau de purpura thrombotique thrombocytopénique peut survenir après la prise de quinine ou de ses dérivés (même en très faible quantité comme dans certaines boissons), lié à la présence d'anticorps anti-quinine agrégeant les plaquettes.

Micro-angiopathies au cours des greffes

Elles surviennent surtout après une greffe de rein ou une allogreffe de moelle. Elles peuvent se présenter comme un authentique purpura thrombotique thrombocytopénique ou un syndrome hémolytique et urémique, posant dans ce dernier cas un problème diagnostique avec un rejet de greffe rénale.

Parfois au cours de l'allogreffe de moelle, le tableau peut être dissocié avec prédominance des signes neurologiques et faible intensité des signes hématologiques, ce qui peut poser des problèmes diagnostiques, surtout quand la schizocytose est faible (*voir* p. 515).

La ciclosporine utilisée dans les greffes est souvent incriminée et doit être arrêtée, permettant parfois de stopper l'évolution de la micro-angiopathie.

Dans les formes sévères, les échanges plasmatiques sont parfois utilisés mais rarement efficaces. Un strict contrôle tensionnel (tension artérielle < 125/70 mmHg), notamment obtenu grâce à l'utilisation d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine, permet souvent de contrôler la micro-angiopathie thrombotique.

Micro-angiopathie thrombotique et grossesse

Une poussée d'éclampsie, avec hypertension artérielle et CIVD, peut entraîner un tableau de micro-angiopathie avec anémie hémolytique. Il faut la distinguer d'authentiques syndromes hémolytiques et urémiques survenant dans le post-partum et de purpura thrombotique thrombocytopénique survenant plus fréquemment en prépartum.

Le traitement de l'éclampsie en dehors du traitement symptomatique nécessite un accouchement rapide. L'héparine est inefficace, les échanges plasmatiques n'ont montré leur efficacité que si les signes persistent en post-partum, notamment quand il existe une atteinte hépatique dans le cadre d'un syndrome de stéatose gravidique. Une infection urinaire doit être systématiquement recherchée et traitée.

Les traitements du purpura thrombotique thrombocytopénique et du syndrome hémolytique et urémique survenant en cours ou au décours de la grossesse sont identiques à ceux du purpura thrombotique thrombocytopénique idiopathique.

Hypertension maligne

Les poussées d'hypertension maligne peuvent s'accompagner d'un tableau de micro-angiopathie thrombotique. Le traitement fait appel au contrôle de l'hypertension par des antihypertenseurs (inhibiteurs du système rénine-angiotensine).

POUR EN SAVOIR PLUS

Agranulocytose

CORDONNIER C, HERBRECHT R. Infections en hématologie. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2001, 136 pages.

Thrombocytopénie

PROVAN D, STASI R, NEWLAND AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, 2010 ; *115* : 168-186.

Autres syndromes hémorragiques révélés en urgence

FRANCHINI M, GANDINI G, DI PAOLANTONIO T, MARIANI G. Acquired hemophilia A: A concise review. Am J Hematol, 2005 ; *80* : 55-63.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Prise en charge des surdosages, des accidents et du risque hémorragique liés à l'utilisation des antivitamines K. Recommandations, juin 2010. Disponible sur www.has.fr

LEVI M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol, 2004 ; *124* : 567-576.

Hyperviscosité plasmatique

MEHTA J, SINGHAL S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Semin Thromb Hemost, 2003 ; *29* : 467-471.

Syndrome d'activation macrophagique

LARROCHE C. Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte. Hématologie, 1998 ; *4* : 374-380.

SZYPER-KRAVITZ M. The hemophagocytic syndrome/macrophage activation syndrome: a final common pathway of a cytokine storm. Isr Med Assoc J, 2009 ; *11* : 633-634.

Micro-angiopathie thrombotique

MOAKE J. Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. Best Pract Res Clin Haematol, 2009 ; *22* : 567-576.

Chapitre 2

Examens complémentaires en hématologie

F. Dreyfus

NUMÉRATION FORMULE SANGUINE (= HÉMOGRAMME)

Technique

La numération des différents éléments figurés du sang est réalisée par des appareils électroniques de plus en plus perfectionnés. Le principe du comptage est identique pour tous les automates. Les cellules, en suspension dans un liquide conducteur, se comportent comme une résistance. Leurs passages dans un orifice cylindrique augmentent transitoirement la résistance entre deux électrodes situées de part et d'autre de l'orifice, générant une impulsion électrique ; le nombre d'impulsions indique le nombre de cellules. L'amplitude de l'impulsion produite est proportionnelle au volume de la cellule. La formule sanguine leucocytaire est aujourd'hui elle aussi automatisée. La grande majorité des appareils utilisent trois paramètres : le volume, la conductivité et la diffraction cellulaire ; d'autres appareils utilisent des techniques cytochimiques mettant en évidence les estérases pour différencier les cellules monocytaires et la peroxydase, et pour différencier les cellules granuleuses. Tous les automates sont équipés de systèmes d'alarme qui permettent de détecter les « erreurs » de la machine.

En cas de microcytose majeure ($< 60\ \mu^3$), les globules rouges peuvent être comptés comme des plaquettes. Inversement, en cas d'augmentation du volume plaquettaire ou lors d'agrégation in vitro des plaquettes, elles paraîtront sur l'histogramme au niveau des globules blancs. En cas de lyse incomplète des globules rouges (présence d'agglutinines, insuffisance rénale, prise médicamenteuse) ou lors de la

présence de nombreux érythroblastes (numération du prématuré ou du nouveau-né, de certaines hémopathies) qui sont peu ou mal lysés, les cellules rouges sont comptabilisées comme des globules blancs. Enfin, en cas d'alimentation parentérale contenant des lipides, les gouttelettes lipidiques peuvent être comptabilisées comme globules blancs. Ces anomalies sont détectées dans leur grande majorité grâce à la présence de deux types d'alarmes : alarme quantitative qui se déclenche dès que les valeurs normales quantitatives sont dépassées ; alarme qualitative qui se déclenche dès que l'aspect cellulaire est anormal.

L'association des alarmes quantitatives définies par le biologiste et des alarmes qualitatives détectées par la machine permet de mettre en évidence la très grande rareté des numérations formules sanguines anormales.

Valeurs normales

Tableau 2-I **Numération globulaire normale en fonction de l'âge.**

	Nouveau-né	Femme	Homme	Enfant (moins de 10 ans)
Hématies (10^{12}/l)	4,5-5,9	4-5,4	5,5-6	3,2-4
Hématocrite (p. 100)	40-54	37-47	50-54	32-40
Hémoglobine (g/dl)	13-18	12*-16	13-19,5	10-13
Leucocytes (10^9/l)	4-10	4-10	4-10	5-11
Neutrophiles (10^9/l)	7,5	7,5	7,5	1,5-5
Éosinophiles (10^9/l)	0,03-0,5	0,03-0,5	0,03-0,5	0,03-0,5
Basophiles (10^9/l)	0,01-0,1	0,01-0,1	0,01-0,1	0,01-0,1
Lymphocytes (10^9/l)	1-8	0,8-4	0,8-4	1,5-8
Monocytes (10^9/l)	0,2-1	0,2-1	0,2-1	0,2-1
Plaquettes (10^9/l)	150-500	150-500	150-500	150-500

*Valeur retenue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Plusieurs études montrent que 2,5 p. 100 de la population a un taux entre 11,5 g/dl et 12 g/dl.

Étude morphologique des éléments figurés du sang

En cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate, une étude morphologique du frottis de sang est indispensable.

Elle est réalisée au laboratoire par étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre et coloration au May-Grunwald-Giemsa. L'analyse microscopique permet d'identifier des anomalies trop subtiles ou trop rares pour être traitées par les automates. Il permet :

— d'étudier la morphologie des globules rouges ;

— d'établir une formule leucocytaire avec détection des cellules anormales (blastes, myélémie, lymphocytes anomaux…) ;

— d'apprécier la taille et le contenu des plaquettes, ainsi que la présence d'éventuels agrégats permettant de suspecter une fausse thrombopénie.

Certaines anomalies justifient des colorations spéciales comme le bleu de crésyl qui permet de mettre en évidence des granulations au niveau des globules rouges comme les corps de Heinz témoignant de la présence d'une hémoglobine anormale.

Certaines anomalies ont une importance décisive pour le diagnostic (*voir* p. 81). Ces anomalies peuvent être des anomalies de forme (poïkylocytose) ou de taille (anisocytose). Il peut s'agir d'anomalies de coloration : hypochromie réalisant un aspect décoloré ou une polychomatophilie avec une teinte violacée du globule rouge. Parfois, la recherche d'inclusions intra-érythrocytaires de grande valeur diagnostique justifie des colorations spéciales.

La prescription de numération des réticulocytes se fait en sus de celle de l'hémogramme standard : les réticulocytes sont comptés au microscope grâce à un colorant vital, qui se fixe sur l'ARN, permettant ainsi de les différencier des globules rouges. La numération des réticulocytes se fait aussi actuellement sur automate avec une bonne fiabilité.

MYÉLOGRAMME

Définition

Examen de la moelle osseuse réalisé par ponction et aspiration permettant une étude cytologique du prélèvement.

Technique

Il est effectué à partir d'une ponction de moelle faite à l'aide d'un trocart. La ponction se fait après une anesthésie locale utilisant maintenant le plus souvent une pommade anesthésique (lidocaïne + prilocaïne, Emla®) qu'il faut laisser agir 45 minutes à 1 heure avant le prélèvement. Chez les enfants, et de plus en plus chez les adultes surtout lorsque l'examen doit être répété, on peut avoir recours à

une courte inhalation au masque de Kalinox®. Le prélèvement se fait au niveau du manubrium sternal dans la grande majorité des cas. Lors de l'impossibilité de réaliser ce prélèvement au niveau du sternum (intervention chirurgicale, irradiation), cette ponction doit être réalisée au niveau iliaque postérieur plutôt qu'antérieur. Le prélèvement sternal se fait le patient en décubitus dorsal. Le trocart doit traverser la peau et la table externe du sternum, ce qui peut être parfois difficile si l'os est dur (homme jeune). La qualité du trocart est essentielle. Il existe actuellement des trocarts à usage unique qui permettent d'éviter l'usure ou la mauvaise adaptation de matériels réutilisés de nombreuses fois. Une fois la table externe franchie, on enlève le mandrin, et on aspire au plus 1 cm^3 de moelle à l'aide d'une seringue plastique de 10 cm^3. Le produit de l'aspiration est immédiatement étalé sur des lames de verre. Cette aspiration est douloureuse quand l'anesthésie n'a été que locale et doit donc être brève. Ce prélèvement de moelle peut être aussi utilisé pour réaliser des examens spécialisés : comme le caryotype, l'immunophénotypage cellulaire, la recherche de mutations, la culture de progéniteurs, une myéloculture… La quantité de moelle prélevée est alors souvent plus importante avec un risque de dilution. Ce geste est classiquement réalisé par le prescripteur. En fait, il est de plus en plus souvent réalisé par les biologistes.

Résultats

L'examen des frottis, après coloration, permet de donner des renseignements quantitatifs (richesse de la moelle) et qualitatifs (répartition des différentes lignées rouges, granuleuses et mégacaryocytaires, et des autres cellules normalement présentes dans la moelle). Il doit comporter une description précise des anomalies cytologiques ou de la présence éventuelle des cellules anormales ou extrahématopoïétiques. Des colorations cytochimiques permettent d'étudier la présence du fer dans les cellules (coloration de Perls) ou celle d'enzymes utiles au classement des hémopathies (myélo-peroxydase, estérase…).

PONCTION GANGLIONNAIRE (ADÉNOGRAMME)

Définition

Examen qui a pour but de prélever du suc ganglionnaire afin de l'analyser du point de vue cytologique ou éventuellement pour le mettre en culture.

Technique

La ponction ganglionnaire est effectuée à l'aide d'une aiguille de petite dimension (typiquement aiguille pour injection sous-cutanée), sans aspiration. Le contenu de l'aiguille est ensuite projeté sur des lames de verre à l'aide d'une seringue, puis étalé pour être transmis au laboratoire.

Déroulement pratique

L'opérateur doit immobiliser le ganglion entre deux doigts, permettant ainsi la réalisation de la ponction. La seule contre-indication de la ponction est une masse qui peut être vasculaire (justifiant alors la réalisation d'une échographie avant l'examen). Si le patient présente plusieurs ganglions, il est habituel de réaliser des ponctions dans les principaux groupes ganglionnaires.

Si le produit de la ponction a un aspect purulent (il arrive que le pus s'écoule spontanément de l'aiguille pendant la ponction), il faut renouveler l'exploration avec aspiration à la seringue pour un prélèvement à visée bactériologique, éventuellement avec une aiguille de plus gros diamètre si le pus est épais. La ponction ganglionnaire est un geste quasi indolore pour le patient et facile à réaliser.

Résultats

L'analyse du frottis permet d'analyser les cellules présentes ainsi que leur aspect. Il permet d'évoquer fortement le diagnostic de lymphomes ou de mettre en évidence des cellules extrahématopoïétiques. La ponction ganglionnaire, lors d'une suspicion d'infection, peut permettre la mise en culture de suc ganglionnaire.

BIOPSIE GANGLIONNAIRE

Définition

Examen qui a pour but de prélever un ou des ganglions afin d'en analyser la structure et de caractériser les différentes cellules qui le constituent.

Technique

La biopsie ganglionnaire est un acte chirurgical pratiqué soit sous anesthésie locale, soit – et de préférence – sous anesthésie générale.

Il est impératif que la coordination soit correcte entre le chirurgien préleveur et le service d'anatomie pathologique ou d'hématologie, car outre l'analyse histologique classique du ganglion, ce prélèvement va permettre de réaliser un immunomarquage, un caryotype ou des analyses en biologie moléculaire, ce qui nécessite une congélation rapide. Pour cela, le prélèvement des ganglions doit être acheminé non fixé et dans les meilleurs délais de la salle d'opération au laboratoire. Cette coordination est peu compatible avec l'habitude prise par beaucoup de services de chirurgie de prélever les ganglions entre deux urgences lorsque le bloc se libère.

Déroulement pratique

Le prélèvement a toujours lieu au bloc opératoire. Il s'agit d'un geste chirurgical. Dès que le prélèvement est effectué, il faut qu'il soit mis dans une solution qui lui assure la meilleure conservation possible. L'idéal est de le faire parvenir au laboratoire d'anatomie pathologique sur une compresse imbibée de sérum physiologique. Ce laboratoire assurera la fixation d'une partie du prélèvement, la congélation d'une autre et la distribution d'autres échantillons si nécessaire (cytogénétique). La biopsie ganglionnaire est parfois compliquée par un écoulement lymphatique qui cède spontanément en 10 à 15 jours.

Résultats

L'examen ganglionnaire doit comporter, d'une part, une analyse de l'architecture ganglionnaire et, d'autre part, une analyse des différentes cellules qui le composent. Ainsi, on pourra mettre en évidence la présence des cellules réactionnelles ou des cellules lymphoïdes tumorales ou la présence de cellules extrahématopoïétiques. Au cours de pathologies infectieuses, l'aspect peut être très évocateur : présence de granulomes, présence de bactéries intracellulaires. L'examen immunohistochimique, sur coupe en paraffine ou congelée, est souvent nécessaire pour affirmer un diagnostic précis, notamment en cas de pathologie lymphoïde. Une bonne stratégie diagnostique permet d'utiliser rationnellement les nombreux anticorps monoclonaux disponibles.

Indication

Toute adénomégalie pathologique et persistante (> 1 mois) sans explication.

Biopsie à l'aiguille sous scanner

Cette technique a d'abord été utilisée pour prélever des ganglions profonds sans avoir recours à une intervention chirurgicale. Elle est de plus en plus utilisée également pour les biopsies des ganglions superficiels. Elle est alors réalisée par un radiologue en salle de scanner, ce qui est souvent plus facile à organiser qu'une biopsie chirurgicale. Néanmoins, la quantité de prélèvement peut être insuffisante pour réaliser tous les examens nécessaires pour la prise en charge optimale du patient ou encore ne pas être vraiment représentative, car portant par définition que sur une toute petite partie du ganglion.

BIOPSIE MÉDULLAIRE

Définition

Examen qui a pour but de prélever un fragment de moelle « rouge » pour étudier la structure de la moelle hématopoïétique et le stroma médullaire.

Technique

La biopsie médullaire consiste à prélever une carotte osseuse. Elle se fait sous anesthésie généralement locale, à l'aide d'un trocart. L'inhalation de Kalinox® au masque est de plus en plus fréquemment utilisée. La biopsie se fait généralement au niveau de la crête iliaque postéro-supérieure. Parfois, le patient ne peut se mettre sur le ventre, le prélèvement est alors réalisé au niveau de l'aile iliaque antéro-supérieure, ce qui est plus dangereux.

Déroulement pratique

Après avoir repéré le lieu de prélèvement et désinfecté la peau, une anesthésie locale à la Xylocaïne® (à l'aiguille, 10 cm^3 de Xylocaïne® au moins sont nécessaires) est réalisée au niveau des tissus cutané, sous-cutané et du périoste. Cette anesthésie doit être particulièrement soigneuse, notamment sur le périoste avec des injections rapprochées couvrant toute la zone de l'os ou va porter la biopsie. Après une courte incision de la peau avec la pointe d'un bistouri, le trocart est introduit et enfoncé au niveau de l'os, puis le mandrin est enlevé et le trocart est enfoncé sur une longueur de 1 à 1,5 cm. Comme pour le myélogramme, l'arrivée de trocarts jetables a grandement amélioré la qualité

du matériel. Lorsque la carotte est jugée suffisante, le trocart est extrait (c'est le moment le plus pénible pour le patient), un frottis pour examen cytologique est réalisé, la carotte est poussée hors du trocart à l'aide du mandrin et introduite dans un liquide de conservation (liquide de Bouin).

Résultats

La nécessité d'une décalcification du prélèvement explique qu'il faille quelques jours pour avoir les résultats d'une histologie médullaire. Elle donne deux ordres de renseignements : pour l'analyse de la structure de la moelle hématopoïétique parfois anormale (présence d'une fibrose, d'une ostéosclérose) et sur la richesse et la nature des cellules hématopoïétiques ou extrahématopoïétiques, qui sont présentes au niveau de la moelle.

Indications

La biopsie médullaire n'est indiquée qu'après réalisation du myélogramme, sauf en cas de recherche de métastases ou de localisation d'un lymphome, ou lorsque l'hémogramme est évocateur de myélofibrose.

IMMUNOPHÉNOTYPAGE DES CELLULES SANGUINES

Définition

Mise en évidence au niveau des cellules hématopoïétiques du sang ou de la moelle soit à la membrane, soit en intracytoplasmique, d'antigènes spécifiques, de lignées et/ou de différenciation cellulaire.

Technique

Après prélèvement de moelle ou de sang sur EDTA, les cellules mononuclées sont isolées sur gradient de densité (Ficoll®). Les cellules isolées sont incubées avec un anticorps spécifique révélé soit parce qu'il est directement marqué par un fluorescent (FITC : couleur verte ; phycoérythine : orangé ; ECD : rouge foncé), soit indirectement en ajoutant une antiglobuline fluorescente. La lecture se fait maintenant dans la quasi-totalité des laboratoires avec un cytofluoromètre. Les appareils sont de plus en plus perfectionnés, permettant de tester jusqu'à huit anticorps monoclonaux couplés à des colorants différents. L'immunofluorescence sur lame permet de combiner l'immunomarquage à la cytologie.

Résultats

Selon le type d'anticorps utilisé, on peut mettre en évidence :
— les cellules lymphoïdes T (CD2, CD5, CD7, CD3, CD4, CD8) ;
— les cellules lymphoïdes B (DR, CD19, CD20, chaînes lourdes et légères d'immunoglobuline) ;
— les cellules granuleuses (CD33, CD13) ;
— les cellules monocytaires (CD14, CD11) ;
— les cellules érythroïdes (CD71, glycophorine) ;
— les cellules de la lignée plaquettaire (CD41, CD48) ;
— les cellules immatures (CD34) ;
— les cellules avec des marqueurs d'activation cellulaire (CD 25, CD30, CD38).

Par ailleurs, le développement de nombreux marqueurs et leur utilisation combinée permettent d'identifier des cellules spécifiques d'une population tumorale pour un patient donné.

Indications

• Numération des sous-populations des lymphocytes du sang (par exemple CD4 et CD8).
• Affirmer la filiation cellulaire d'une population cellulaire pathologique anormale qu'elle soit différenciée ou indifférenciée. Cette technique permet aussi de caractériser la nature monoclonale d'une population B par la restriction de l'expression de la chaîne légère à la surface cellulaire (présence majoritaire d'une chaîne κ ou λ).
• Suivre la « maladie résiduelle » après chimiothérapie. Dans certaines hémopathies lymphoïdes, surtout parfois myéloïdes, l'association d'antigènes à la surface des cellules malignes donne un profil que l'on ne retrouve pas sur les cellules normales. Un suivi d'une grande sensibilité ($< 10^{-4}$) peut alors être réalisé, variable selon les combinaisons d'antigènes exprimés. Cette sensibilité peut être supérieure à celle d'un marqueur moléculaire.

RÉARRANGEMENT DES GÈNES DES IMMUNOGLOBULINES OU DU RÉCEPTEUR T

Définition

Technique qui permet après l'extraction des ADN des cellules hématopoïétiques de connaître l'état des gènes des immunoglobulines ou des récepteurs T grâce à une sonde spécifique, le plus souvent JH pour les immunoglobulines et du segment J du TCR pour les récepteurs T.

Technique

Lors de la différenciation lymphoïde B ou T, les gènes des immunoglobulines ou du récepteur T vont se « réarranger » en excisant une partie de l'ADN. Ce réarrangement est spécifique de la cellule dans laquelle il se produit. Il permet donc de caractériser la lignée B pour le gène des immunoglobulines ou de la lignée T pour le gène du récepteur T.

Indication

Il s'agit d'un examen hautement spécialisé dont les indications les plus fréquentes sont la mise en évidence d'une population monoclonale lymphoïde B ou T. Elle permet de mettre en évidence l'existence chez le même patient de plusieurs clones pathologiques, même si les cellules expriment la même chaîne légère et d'apporter la preuve, lors de la survenue d'une deuxième hémopathie lymphoïde, que la deuxième est dérivée ou non du clone de la première. Cette technique est aussi utilisée pour le suivi de la « maladie résiduelle » après traitement (chimiothérapie, greffe).

RECHERCHE DES TRANSLOCATIONS CHROMOSOMIQUES EN BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Définition

De nombreuses pathologies hématologiques s'accompagnent d'anomalies chromosomiques, dont les plus fréquentes sont à type de translocation, inversion, délétion. Ces remaniements géniques modifient la structure d'au moins un gène normal. Ces modifications de structure peuvent être étudiées grâce à une sonde spécifique de la région impliquée.

Différentes techniques peuvent être utilisées en fonction de leurs niveaux de détection. L'amplification par PCR est de loin la plus sensible (1 cellule sur 100 à 1 cellule sur un million).

Indications

Il s'agit d'examens réservés aux laboratoires spécialisés. Ils permettent de mettre en évidence des translocations spécifiques d'une pathologie (gène de fusion bcr-abl dans la leucémie myéloïde chronique, translocation myc-gène d'immunoglobuline des lymphomes de Burkitt, translocation bcl2-gène de chaîne lourde d'immunoglobuline des lymphomes folliculaires par exemple). La quantification permet de suivre la maladie résiduelle au décours de la thérapeutique. Dans la

leucémie myéloïde chronique où ce suivi est particulièrement important, les prélèvements sanguins sont aussi sensibles que les prélèvements médullaires, ce qui permet un suivi rapproché si nécessaire. Dans la leucémie aiguë, la sensibilité des prélèvements médullaires est en général supérieure d'½ à 1 log à celle du sang.

SÉQUENÇAGE DE GÈNES

Il existe des anomalies des gènes qui ne sont pas visibles par les techniques classiques de type caryotype ou d'hybridation fluorescente in situ (FISH, *Fluorescent In Situ Hybridization*). Une mutation isolée invisible à ses techniques classiques peut modifier l'expression du gène ou modifier sa fonction : par exemple, quand cette mutation se produit dans une région codant pour une activité fonctionnelle (activité enzymatique de la protéine ou activité régulant l'activité de la protéine ou impliquant une région de fixation à ADN).

Technique

Après avoir extrait l'ADN de la tumeur ou de la moelle, la région étudiée est amplifiée par PCR grâce à des amorces spécifiques. Puis, la région impliquée ou l'ensemble du gène sont séquencés grâce à des séquenceurs ADN.

La mutation est repérée en comparant l'ADN étudié à la structure de l'ADN normal.

Indications

Ce sont actuellement des techniques indispensables dans l'étude des leucémies aiguës myéloblastiques ou des mutations de Flt3, NPM1, CEBPα qui ont des valeurs pronostiques importantes. Si l'étude de ces gènes est très développée dans les pathologies myéloïdes aiguës ou chroniques (JAK2 V617F dans les polyglobulies primitives, CKit dans les mastocytoses), des études intéressantes sont faites dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes non hodgkiniens.

CARYOTYPE

Définition

Examen qui a pour but d'étudier les anomalies des chromosomes ; utilisé en hématologie essentiellement pour l'étude des cellules malignes.

Le prélèvement se fait généralement au niveau de la moelle, mais il peut être fait au niveau du sang, si les cellules se divisent suffisamment spontanément (cellules immatures) ou après stimulation (cellules lymphoïdes matures), ou au niveau d'un prélèvement ganglionnaire.

Technique

Le prélèvement est mis en cultures 24 à 48 heures. Cette culture se fait soit en l'absence, soit en présence d'un mitogène plus ou moins spécifique, en fonction du type cellulaire à étudier (phytohémagglutinine [PHA], facteur de croissance). Puis, les cultures sont bloquées par un agent bloquant les mitoses au stade métaphasique. Après un choc hypotonique, les chromosomes sont colorés par la quinarine permettant d'observer des bandes Q, ou par le Giemsa pour obtenir des bandes G, ou par dénaturation par la chaleur pour obtenir des bandes reverses ou R.

Indications

L'examen du caryotype est indiqué dans tous les cas où la cytogénétique va préciser au mieux le diagnostic (leucémie myéloïde chronique, certains lymphomes) et influencer la thérapeutique (leucémie aiguë myéloblastique, myélome, nombreuses hémopathies lymphoïdes…). En recherche clinique, il est requis dans la plupart des pathologies hématologiques malignes.

Résultats

Pour interpréter un caryotype, il faut que 20 mitoses minimum soient analysables. Les anomalies peuvent être quantitatives (perte de matériel chromosomique ou au contraire, duplication partielle ou totale des chromosomes) ou qualitatives (translocation équilibrée ou non, inversion). Toutes les cellules tumorales peuvent ne pas être porteuses d'une anomalie cytogénétique.

Techniques dérivées du caryotype

Le caryotype ne peut être réalisé que si les cellules peuvent se diviser afin de pouvoir observer des mitoses. Dans un certain nombre de circonstances (cellules fragiles, cellules ne se multipliant pas), le résultat est soit ininterprétable, soit il sous-évalue le nombre de cellules portant l'anomalie cytogénétique. La technique de FISH permet de remédier à ces inconvénients. Cette technique utilise des sondes

fluorescentes qui peuvent se fixer sur l'ensemble du chromosome (chromosome painting), sur le centromère (sonde centromérique), ou sur une partie du gène (sonde spécifique). Cette technique peut être couplée à une reconnaissance des cellules portant l'anomalie cytogénétique grâce à des anticorps spécifiques de lignée.

L'utilisation de sondes spécifiques fluorescentes permet de reconnaître aisément des anomalies de nombreux chromosomes (monosomie, trisomie), des translocations cryptiques non visibles par la cytogénétique (dans la leucémie myéloïde chronique notamment) ou des délétions trop petites pour être visibles par la cytogénétique. Cela est notamment utilisé pour mettre en évidence de petites délétions du chromosome 5 ou des délétions du gène P53 porté par le chromosome 17 ou du gène ATM porté par le chromosome 11 (dans les leucémies lymphoïdes chroniques).

ÉTUDE DU TRANSCRIPTOME

Basées sur l'étude à grande échelle de l'expression des gènes – soit en totalité, soit en ciblant certains ensembles –, ces techniques ont été très largement utilisées pour étudier les hémopathies malignes. Elles ont permis notamment :

— de montrer que les lymphomes B du médiastin correspondaient à une hémopathie lymphoïde intermédiaire entre les lymphomes B à grandes cellules classiques et la maladie de Hodgkin, sans doute développés à partir de cellules lymphoïdes B du thymus ;

— de définir des nouvelles classifications pronostiques au sein d'une même entité (par exemple, deux sous-catégories de lymphomes B à grandes cellules non identifiables par l'anatomopathologie) ;

— de caractériser des nouveaux gènes impliqués dans certaines pathologies (par exemple, le myélome multiple) ;

— de définir des groupes de gènes et leurs équivalents protéiques comme marqueurs de réponse au traitement.

Néanmoins, les résultats sont insuffisamment fiables et reproductibles pour que ces techniques soient utilisées en routine dans un but diagnostique ou thérapeutique.

ÉLECTROPHORÈSE DE L'HÉMOGLOBINE

Technique

L'électrophorèse de l'hémoglobine sépare les hémoglobines normales (A, A2, F) et les hémoglobines anormales (D, S…) par leurs différences de migration dans un champ électrique, et sur divers supports. Elle se fait à partir d'un prélèvement de sang veineux.

Indications

Chaque fois qu'une anomalie de l'hémoglobine de structure ou de synthèse est suspectée.
• L'électrophorèse de l'hémoglobine peut mettre en évidence une hémoglobine anormale (HbS, HbC, HbE, HbD…).
• L'électrophorèse de l'hémoglobine peut mettre en évidence un excès de chaîne normale comme cela est observé au cours des thalassémies, ou lors de la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale.

Résultats

L'électrophorèse de l'hémoglobine après l'âge de 1 an montre une prédominance d'hémoglobine A1, moins de 3,5 p. 100 d'hémoglobine A2 et des traces d'hémoglobine F (fœtale).

DOSAGE DU FER SÉRIQUE ET DE LA SIDÉROPHILINE (TRANSFERRINE)

Technique

Le prélèvement doit être soigneux, pour ne pas hémolyser une partie du prélèvement, source d'erreurs. De même, le patient ne doit pas avoir pris de fer depuis au moins 72 heures. Les techniques de mesure de référence sont colorimétriques.

La sidérophiline est dosée par des techniques immunochimiques utilisant des anticorps spécifiques. De sa mesure, on déduit la capacité totale de fixation de la transferrine (CTF) et le coefficient de saturation qui est le rapport entre fer sérique et la CTF.

Résultats

Les valeurs normales du fer sont de 11 ± 2 µmol/l à 34 ± 2 µmol/l chez la femme, et de 12,5 ± 2 µmol/l à 35 ± 2 µmol/l chez l'homme. Les valeurs normales de la sidérophiline (= transferrine) sont de 2 à 3,8 g/l et la CTF 55 à 75 µmol/l chez l'adulte. Le coefficient de saturation de la transferrine est d'environ un tiers.

Indications

Le dosage du fer sérique doit obligatoirement être associé au dosage de la transferrine. Leurs dosages doivent être effectués lorsqu'une

hyposidérémie est suspectée, que celle-ci soit due à une diminution des réserves de fer (fer diminué, transferrine augmentée) ou à une rétention du fer dans les cellules macrophagiques (fer diminué, transferrine diminuée), phénomène observé lors des syndromes inflammatoires et une surcharge martiale (fer sérique augmenté et coefficient de saturation > 45 p. 100 chez la femme et > 50 p. 100 chez l'homme).

DOSAGE DE FERRITINE PLASMATIQUE

Définition

La ferritine est une protéine de distribution essentiellement tissulaire qui est une forme de stockage du fer dans les tissus. De très faibles quantités sont retrouvées dans le plasma et, dans une certaine mesure, elle reflète les réserves de fer.

Technique de dosage immuno-enzymatique

Il existe sur le marché plusieurs kits de dosage différents. Cela est à l'origine d'une difficulté d'interprétation, car les limites normales données par les fabricants diffèrent selon les firmes. La limite inférieure à prendre en tous cas en considération est 15 ng/ml et la limite supérieure 500 ng/ml, bien que la limite inférieure soit, en théorie, un peu plus élevée chez l'homme et la limite supérieure, un peu plus basse chez la femme réglée. Ces limites sont à considérer comme frontières du pathologique.

Résultats et interprétation

De façon simpliste, la ferritine est considérée comme le reflet des réserves : basse, il y a diminution des réserves ; haute, il y a surcharge martiale. Cela est à la source de prescriptions injustifiées.

- Une ferritine basse n'est pas synonyme de carence martiale retentissant sur l'érythropoïèse. Devant une anémie microcytaire, il vaut mieux doser le fer et la capacité totale (*voir* p. 70). En revanche, pour le suivi de la réplétion des réserves de fer sous traitement martial chez une personne déficitaire en fer, le dosage de la ferritine est un excellent test. De même, le suivi de la ferritine plasmatique est la mesure de références pour le traitement des hémochromatoses génétiques par saignées. La cible à atteindre et à maintenir est de 50 ng/ml.
- La ferritine peut être élevée dans de nombreuses circonstances en dehors de la surcharge martiale où le fer sérique et le coeffi-

cient de saturation sont élevés et où le fer sérique peut être normal (surcharge pondérale, toxicité hépatique, notamment due à l'alcool, diabètes déséquilibrés, augmentation constitutionnelle de la synthèse d'une chaîne de ferritine) ou abaissé (inflammation). Des taux considérables sont observés dans le syndrome d'activation macrophagique.

En pratique :

— devant une anémie microcytaire, dosage préférentiel fer + capacité totale ou éventuellement fer + ferritine ;

— à la recherche d'une surcharge martiale, le phénotype associe l'élévation du fer sérique et du coefficient de saturation (> 45 p. 100 chez la femme, 50 p. 100 chez l'homme) (*voir* p. 145) ;

— l'association d'un fer sérique abaissé et d'une ferritine élevée est à peu près synonyme d'inflammation ;

— l'association d'un fer sérique normal et d'une ferritine élevée doit faire rechercher l'une des nombreuses causes possibles et en premier l'alcool, la surcharge pondérale (dans les deux cas, la mise en évidence d'une stéatose à l'échographie est utile).

MESURE DE LA MASSE SANGUINE (VOLUME GLOBULAIRE TOTAL)

Définition

Examen qui a pour but de quantifier le volume occupé par les globules rouges (volume globulaire) et le plasma (volume plasmatique).

Technique

Technique de dilution, en utilisant les hématies marquées et l'albumine marquée pour le volume plasmatique. Ces deux techniques sont réalisables de façon simultanée.

Déroulement pratique

Les hématies du sujet (pour éviter la contamination virale) sont isolées et marquées le plus souvent au technétium 99, et sont injectées dès le marquage effectué. Ces hématies radiomarquées vont se diluer dans la circulation générale. Un prélèvement d'un volume connu permet de déterminer la radioactivité de ce prélèvement, et ainsi de calculer le volume globulaire total. De l'albumine purifiée marquée à l'iode 131 est utilisée pour le volume plasmatique.

Résultats

Cet examen est extrêmement utile devant un hématocrite élevé pour distinguer une augmentation du volume globulaire et une hémoconcentration ou, au contraire, pour faire la part entre une anémie vraie et une anémie par hémodilution. Les valeurs sont exprimées en ml/kg ou en pourcentage de la normale établie grâce à des abaques.

Indications

La mesure de la masse sanguine s'impose dans toute situation où l'hématocrite est supérieure aux valeurs supérieures pour l'âge et le sexe à deux prélèvements successifs à plusieurs jours d'intervalle. On admet habituellement qu'au-delà de 60 p. 100 d'hématocrite chez l'homme et de 55 p. 100 d'hématocrite chez la femme, et en dehors de circonstances particulières évidentes, il s'agit d'une vraie polyglobulie ; la mesure du volume total des globules rouges n'est alors pas strictement indispensable.

ÉTUDE DE LA DURÉE DE VIE DES GLOBULES ROUGES

Définition

Examen qui a pour but d'étudier la durée de vie des globules rouges et le lieu préférentiel de leur destruction.

Technique

Les hématies du patient sont marquées par le chrome 51. Des prélèvements réguliers sont réalisés tous les jours, ou tous les deux jours, ainsi qu'un comptage externe avec une caméra qui mesure la radioactivité, au niveau de la rate, du foie, et du cœur. Cet examen, en isotransfusion pour différencier une hémolyse corpusculaire d'une hémolyse extracorpusculaire, n'est plus réalisé pour prévenir les risques de transmission virale.

Déroulement pratique

Après injection des hématies marquées, l'examen peut durer de 10 à 15 jours en fonction du degré d'hémolyse. Il est prudent de ne pas

réaliser des prises de sang en dehors des prélèvements pour étudier la décroissance de la radioactivité. En effet, ces prélèvements pourraient fausser l'interprétation de la durée de vie des globules rouges.

Résultats

Cet examen permet de quantifier l'hémolyse et de définir le lieu de destruction des hématies. Dans quelques cas, il peut être utilisé pour mettre en évidence une hémorragie digestive minime avec une mesure de la radioactivité dans les selles.

ÉTUDE DE LA DURÉE DE VIE DES PLAQUETTES

Définition

Examen qui mesure le temps de survie des plaquettes dans l'organisme et qui permet de préciser leur lieu de destruction préférentiel.

Technique

Les plaquettes autologues sont purifiées et marquées à l'indium 111. Lorsque le chiffre des plaquettes est trop faible (< 20 000/mm^3), il faudrait pouvoir utiliser des plaquettes homologues comme on le faisait autrefois, mais cela ne se fait pratiquement plus pour les mêmes raisons que pour les globules rouges.

Déroulement pratique

Cet examen nécessite des prélèvements sanguins tous les jours, avec un comptage externe au niveau de la rate, du foie et du cœur, permettant de préciser le lieu préférentiel de destruction des plaquettes. La durée de l'examen est de 3 à 5 jours.

Résultats

L'examen permet de préciser :

— la durée de vie des plaquettes. Si elle est diminuée, il s'agit d'une thrombocytopénie périphérique ; si elle est normale, il s'agit d'une thrombopénie d'origine centrale ;

— le lieu de séquestration si la durée de vie est raccourcie.

Indication

Thrombocytopénie d'origine indéterminée ou n'ayant pas répondu à un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

ÉTUDE DE LA CINÉTIQUE DU FER 59

Définition

Cette méthode a pour but d'étudier la cinétique d'une dose traceuse de fer 59 liée à la transferrine en mesurant le taux et la vitesse d'incorporation de fer marqué dans la moelle et de l'arrivée dans le sang de globules rouges marquées.

Technique

L'étude de la cinétique du fer 59 permet de donner trois types de renseignements fondamentaux sur l'érythropoïèse :

— dans les deux premières heures, la vitesse de disparition plasmatique du fer marqué qui est un excellent reflet quantitatif de l'érythropoïèse. Si la décroissance est rapide, c'est que la moelle est riche érythroblastes ; si elle est lente, c'est que les érythroblastes sont rares ;

— ultérieurement, le taux maximum d'incorporation du fer dans les globules rouges qui renseigne sur le niveau qualitatif de la production ;

— parallèlement, le temps de demi-incorporation du fer dans les hématies (mesure de la cinétique de sortie des globules rouges de la moelle) et l'aspect de la sortie de fer de la moelle au niveau du sacrum (enregistrement externe), données qui permettent d'apprécier la qualité de la production médullaire. Un retard témoigne d'une mort intramédullaire.

Déroulement pratique

Il faut s'assurer, avant l'examen, de la normalité du fer sérique (un taux de fer abaissé rend l'interprétation de l'examen illusoire) et du taux de saturation de la transferrine (un coefficient de saturation à 100 p. 100 justifie une méthodologie particulière). Après l'injection de la dose traceuse de fer, des prélèvements sanguins réguliers et un comptage externe aux niveaux médullaire, splénique et hépatique sont réalisés. La durée de l'examen est entre 14 et 21 jours.

Résultats

Les informations fournies sont :
— quantitatives (vitesse de disparition du fer plasmatique renseignant sur l'érythropoïèse médullaire, pourcentage de l'incorporation mesurant la production et taux de destruction) ;
— qualitatives (cinétique de la libération du fer par la moelle et cinétique de l'incorporation dans les globules rouges) ;
— et apprécient l'activité des sites de production de l'érythropoïèse (moelle et éventuellement rate et foie).

Indication

Elles sont restreintes aux anémies de mécanisme indéterminé, à condition que le fer sérique ne soit pas abaissé. Il est utile de coupler alors cet examen à l'étude de la durée de vie des globules rouges en autotransfusion.

Il est devenu extrêmement difficile de faire réaliser cet examen.

SCINTIGRAPHIE MÉDULLAIRE À L'INDIUM ET AU TECHNÉTIUM

Définition

Examen qui a pour but de visualiser et de quantifier l'érythropoïèse et l'activité macrophagique.

Technique

Deux traceurs sont injectés au patient : du technétium 99, qui se fixe au niveau du système macrophagique, et de la transferrine marquée par l'indium-111, qui se fixe surtout aux érythroblastes. La scintigraphie du corps entier par le technétium est faite trois heures après l'injection du traceur, celle par l'indium, 48 heures après. Les résultats sont donc disponibles 48 heures après le début de la réalisation de l'examen.

Résultats

Dans les pathologies médullaires, elles permettent de différencier les insuffisances médullaires quantitatives avec une disparition ou une diminution de fixation des deux traceurs et les insuffisances médullaires qualitatives où il existe une diminution de la fixation de l'indium

alors que la fixation par le technétium est conservée. La scintigraphie à l'indium permet aussi de visualiser une érythropoïèse extramédullaire.

TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITONS (TEP) OU PET-SCAN

Définition

Examen qui permet de mettre en évidence les lésions évolutives et tumorales au cours des hémopathies malignes, notamment maladie de Hodgkin, et des lymphomes non hodgkiniens.

Technique

On injecte au patient un sucre marqué (18-fluorodésoxyglucose) qui est métabolisé de façon préférentielle dans les cellules à renouvellement rapide. Le traceur permet de visualiser les lésions évolutives. Cet examen ne doit pas être proposé aux patients diabétiques et n'a de valeur que trois semaines au moins après une cure de chimiothérapie.

L'utilisation de facteur de croissance granuleux peut fausser l'examen.

Résultats

Dans les pathologies lymphomateuses, le PET-scan est un des examens les plus sensibles pour le bilan d'extension initial et pour mettre en évidence une maladie résiduelle active en cas de persistance d'une ou de plusieurs adénopathies, ou lors de l'atteinte viscérale d'une pathologie lymphoïde et sans doute juger précocement de l'efficacité du traitement.

On mesure sa positivité par la fixation anormale au niveau des ganglions et des organes et on peut quantifier la fixation en unité SUV.

L'intérêt de cet examen en fait un des critères majeurs de réponse dans la pathologie lymphoïde, essentiellement les lymphomes et la maladie de Hodgkin. Il commence à intervenir dans les stratégies thérapeutiques (*voir* pages 288-289, 301 et 325).

TEST DE COOMBS ÉRYTHROCYTAIRE

Test de Coombs direct

Définition. Technique qui permet de mettre en évidence des anticorps fixés sur les globules rouges du sujet.

Technique. Se fait sur un prélèvement de sang veineux ; on ajoute des anticorps de lapin qui reconnaissent les immunoglobulines humaines. Si des anticorps sont fixés sur les globules rouges, les anticorps anti-immunoglobuline humaine ont entraîné la formation de ponts entre les différents globules rouges et donc une agglutination, le test est dit positif. À l'inverse, en l'absence d'immunoglobuline fixée sur les membranes des globules rouges, il n'y a pas d'agglutination, le test est dit négatif.

L'utilisation de sérum de lapin reconnaissant spécifiquement les immunoglobulines (IgG, IgM, IgA) ou le complément humain permet de préciser la nature de l'anticorps fixé à la membrane du globule rouge et s'il est accompagné ou non de complément.

Indications. Il faut demander un test de Coombs devant une anémie hémolytique pour confirmer ou infirmer sa nature immunologique ou devant une vitesse de sédimentation accélérée sans syndrome inflammatoire. Il faut savoir que le test de Coombs direct peut être positif, en l'absence de toute hémolyse. Ce phénomène est fréquemment observé au cours des pathologies lymphoïdes.

Interprétation. Un test de Coombs direct positif traduit la présence d'anticorps sur les globules rouges, sans en préciser la nature. C'est l'étude de la spécificité antigénique de ses anticorps qui va préciser la nature des anticorps fixés. Les anticorps fixés sur les globules rouges sont séparés de la membrane globulaire par élution. Grâce à cette technique, leur fixation vis-à-vis de différents antigènes érythrocytaires présents sur un panel de globules rouges peut être testée. Il est possible donc différencier :

— les auto-anticorps (les immunoglobulines éluées reconnaissent des globules rouges normaux). On peut essayer de préciser les antigènes en cause (système rhésus, antigènes I ou i…) ;

— les allo-anticorps (les immunoglobulines éluées reconnaissent des globules rouges normaux mais pas ceux du patient). Il faut préciser quels antigènes les reconnaissent ;

— les anticorps « immuno-allergiques » qui ne reconnaissent que des globules rouges incubés avec le médicament en cause.

Test de Coombs indirect

Définition. Technique permettant de détecter la présence d'anticorps anti-globules rouges libres dans le sérum.

Technique. On teste le sérum de patient sur des globules rouges normaux ou sur un panel de globules rouges représentatif d'antigènes érythrocytaires différents. Les anticorps se fixent sur les globules rouges, s'ils reconnaissent les sites antigéniques. L'adjonction d'un sérum de lapin anti-immunoglobulines humaines entraînera

alors l'agglutination. Dans le cas contraire, en cas de non-fixation, le sérum de lapin anti-immunoglobuline n'entraînera pas d'agglutination.

Indications. Recherche d'anticorps non fixés sur les hématies autologues (allogénique, immuno-allergique) et mesure du taux d'un auto-anticorps circulant.

Recherche des anticorps antiplaquettes

Elle consiste à mettre en évidence la présence d'immunoglobuline à la surface des plaquettes. Cette recherche est limitée par deux obstacles. D'une part, les plaquettes sont porteuses de récepteurs Fc, donc physiologiquement des immunoglobulines sont déjà fixées. Les différentes techniques de quantification sont décevantes. D'autre part, du fait de la thrombopénie, la quantité de sang à prélever est importante si l'on veut obtenir un résultat interprétable. Cela explique que de nombreuses techniques aient été proposées et successivement abandonnées (test de Dixon, test de Karpatkin…).

Actuellement, la technique de référence est la méthode MAIPA ou test de capture. Le MAIPA (*Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelets Antigens*) est une méthode sensible, mais surtout spécifique en raison de l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre différents épitopes des glycoprotéines de la membrane plaquettaire.

Il permet de démontrer la présence d'anticorps antiplaquettes spécifiques liés aux plaquettes dans environ 75 p. 100 des cas de purpura thrombopénique auto-immun (PTAI) chronique et d'anticorps antiplaquettes circulants dans environ 50 p. 100. Un résultat négatif ne permet donc pas d'exclure le diagnostic de PTAI. Par ailleurs, les faux positifs ne sont pas rares. Pour ces raisons, la recherche d'anticorps antiplaquettes n'est pas recommandée de façon systématique.

POUR EN SAVOIR PLUS

Hémogramme

BEUTLER E, WAALEN J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood, 2006 ; *107* : 1747-1750.

SKJELBAKKEN T, LANGBAKK B, DAHL IMS, LOCHEN ML. Haemoglobin and anaemia in a gender perspective: The Tromso Study. Eur J Haematol, 2005 ; *74* : 381-388.

Dosage de ferritine plasmatique

Aguilar-Martinez P, Schved JF, Brissot P. The evaluation of hyperferritinemia: An updated strategy based on advances in detecting genetic abnormalities. Am J Gastroenterol, 2005 ; *100* : 1185-1194.

Tomographie à émission de positons (TEP) ou PET-scan

Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Positron emission tomography imaging for lymphoma. Curr Opin Oncol, 2005 ; *17* : 441-445.

Chapitre 3

Grands problèmes diagnostiques

ANÉMIES : LES GRANDES ORIENTATIONS

B. Varet

Dans tous les pays, quels que soient l'âge, le sexe ou l'ethnie, le problème diagnostique le plus fréquent en hématologie est l'anémie. Il existe des dizaines de causes d'anémies, certaines fréquentes, d'autres rarissimes. On dispose de nombreuses d'explorations complémentaires pour en faire le diagnostic précis. Heureusement, les caractéristiques moyennes des globules rouges (volume globulaire moyen, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) et la mesure de la production médullaire par l'estimation du nombre des réticulocytes permettent de s'orienter logiquement et de ne prescrire que les explorations adaptées à chaque problème.

Compte tenu de la diversité des étiologies possibles et également des conséquences variées, notamment cardiovasculaires, toutes les disciplines peuvent être concernées par le diagnostic d'une anémie. De plus, les services d'hématologie, souvent surchargés par le traitement des hémopathies malignes, peuvent se trouver dans l'incapacité matérielle de prendre en charge rapidement les problèmes diagnostiques d'anémie lorsque ceux-ci nécessitent une hospitalisation. Néanmoins, la plupart des cas peuvent être pris en charge en consultation.
▶ **Parvenir au diagnostic physiopathologique du mécanisme d'une anémie doit donc faire partie du bagage de tous les internes.**

Sauf en cas d'hémorragies ou d'hémolyses aiguës, la thérapeutique transfusionnelle n'est jamais une urgence. De même, les traitements

à l'aveugle, les traitements dits « d'épreuve » sont totalement injustifiés : ils font perdre du temps et induisent le plus souvent des dépenses inutiles.

▶▶ **Le diagnostic d'une anémie doit toujours précéder son traitement.**

DIAGNOSTIC POSITIF

Il se base exclusivement sur le dosage de l'hémoglobine (Hb).

Anémie si Hb < 12 g/dl (femme* ou enfant).
Anémie si Hb < 13 g/dl (homme).
Anémie si Hb < 10,5 g/dl (femme enceinte).

* Limite inférieure de la normale pour l'OMS. Plusieurs études montrent que la limite inférieure chez la femme est plutôt, au moins dans certaines populations, de 11,5 g/dl.

DIAGNOSTIC DE MÉCANISME (figure 3-1)

On doit initialement s'orienter sur le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et sur la numération des réticulocytes, qu'il faut demander immédiatement s'il n'y a pas de microcytose. On peut distinguer d'emblée quatre groupes d'anémies qui ont chacun leurs mécanismes et leurs causes propres.

Anémies non microcytaires (= normocytaires ou macrocytaires) régénératives (réticulocytes > ou = 150 000/mm^3)

Elles peuvent être dues à une hyper-destruction périphérique de globules rouges (hyperhémolyse), à une hémorragie aiguë, à la réparation d'un défaut d'érythropoïèse.

Anémies microcytaires (VGM < 80-82 μ^3 selon les laboratoires) ou hypochromes (CCMH < 31 p. 100)

Elles sont toujours dues à un défaut de synthèse de l'hémoglobine, quelle qu'en soit la cause. En effet, le caractère microcytaire montre qu'il y a eu plus de mitoses que normalement dans la lignée érythroblastique (et chacune réduit la taille des cellules) parce que la concentration

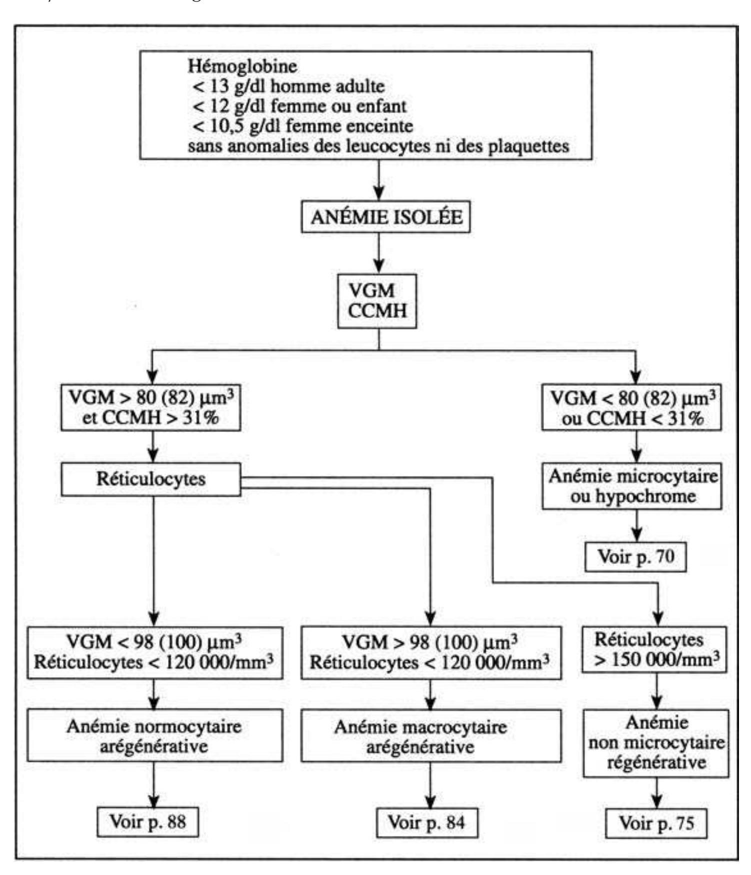
d'hémoglobine n'avait pas atteint à temps le seuil qui les arrête. La plupart du temps, ces anémies sont arégénératives (taux faible des réticulocytes), car la production médullaire est diminuée (*voir* p. 69).

Anémies arégénératives normochromes macrocytaires

(VGM ≥ 98-100 μ^3, réticulocytes < 100 000/mm^3)

Elles sont d'origine centrale.

Figure 3-1 **Approche générale du diagnostic de mécanisme d'une anémie.** VGM : volume globulaire moyen, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.



L'élévation du VGM témoigne d'une anomalie des mitoses des érythroblastes, ce qui conduit à des étiologies particulières.

Anémies arégénératives normochromes normocytaires

(réticulocytes < 100 000/mm^3 et VGM entre 80-82 μ^3 et 98-100 μ^3 selon les laboratoires)

Elles sont également d'origine centrale et dues à des troubles essentiellement qualitatifs de la production. Une hémodilution crée une pseudo-anémie qui a les mêmes caractéristiques.

Cas particuliers

Les anémies associées à d'autres cytopénies sont étudiées dans des chapitres particuliers (*voir* bicytopénies p. 110, pancytopénies p. 112). L'anémie est le plus souvent le fil directeur essentiel. En revanche, lorsqu'il existe des cellules anormales dans le sang (*voir* p. 114), c'est souvent la nature des cellules qui va dicter la conduite diagnostique.

ANÉMIE MICROCYTAIRE

B. Varet

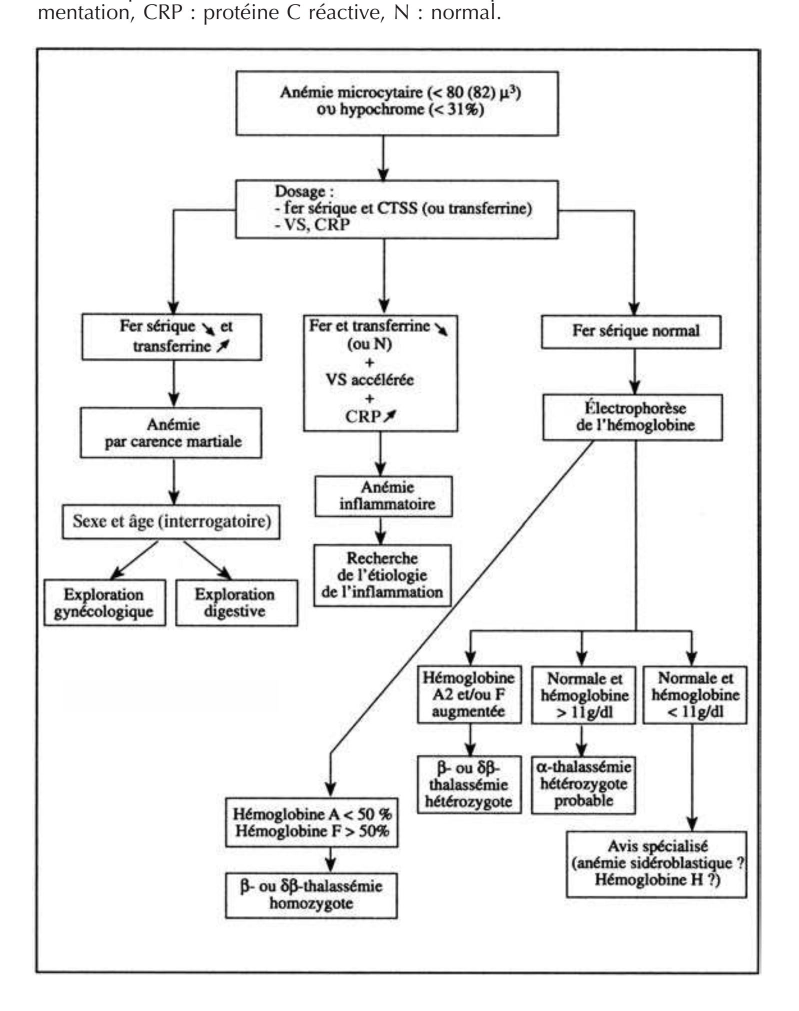
DÉFINITION

Anémie avec un VGM inférieur aux limites de la normale. La microcytose est avérée au-dessous de 80 μ^3. Entre 80 et 82 μ^3, cela dépend du réglage de l'automate du laboratoire. L'anémie purement hypochrome (avec CCMH inférieure à 31 p. 100) est rare, car la diminution du VGM précède habituellement celle de la CCMH. Toutefois, dans les anémies microcytaires normochromes, une hypochromie est très habituellement signalée sur le frottis.

DIAGNOSTIC (figure 3-2)

Une anémie microcytaire (hypochrome ou non) est toujours due à une synthèse insuffisante d'hémoglobine, soit par défaut de fer dans le plasma, soit par anomalie de la synthèse de la globine. Le diagnostic

Figure 3-2 **Diagnostic d'une anémie microcytaire.**
CTSS : capacité totale de saturation de la sidérophiline, VS : vitesse de sédimentation, CRP : protéine C réactive, N : normal.



repose donc sur le dosage du fer sérique et de la capacité totale de saturation de la sidérophiline (CTSS) ou de son équivalent, le dosage de la transferrine (ou sidérophiline) qui permet de la calculer. Le dosage de la ferritine renseigne sur l'état des réserves de fer. Un taux abaissé signe la carence martiale. Son dosage en première intention est recommandé par l'HAS. Toutefois, devant une anémie microcytaire, ce dosage est moins utile que celui du couple fer/transferrine. En effet, il ne permet pas, s'il est normal, de distinguer une inflammation d'une thalassémie. D'autre part, la limite inférieure au-dessous de laquelle la carence martiale est avérée n'est pas bien déterminée (< 15 mg/mol).

Anémie microcytaire à fer sérique bas (hyposidérémique)

Anémie par carence martiale

• *Elle est affirmée devant un fer sérique abaissé (< 10 µmol/L) avec une CTSS* (ou une transferrine) *élevée (> 80 µmol/L).* L'autre voie du diagnostic est le dosage isolé de la ferritine qui est abaissée. L'étape diagnostique suivante est la recherche de l'étiologie.
• *L'interrogatoire est l'étape essentielle*. Chez la femme réglée, circonstance la plus fréquente, il doit préciser la durée (en jours), l'abondance (difficile à aborder et à mesurer) et le caractère pathologique (caillots) des règles. Si les règles sont pathologiques, l'avis gynécologique est justifié et d'autres investigations sont inutiles. Dans les autres circonstances, et chez la femme réglée aux règles normales, il faut rechercher un saignement extériorisé abondant dans le mois ou les semaines précédentes, un éventuel saignement digestif (il est rare qu'il n'ait pas suffi à donner l'alarme), des troubles digestifs hauts ou bas, la prise de médicaments susceptibles d'avoir provoqué des ulcérations digestives. Les explorations digestives sont de toute façon nécessaires quels que soient les résultats de cet interrogatoire, orientées s'il existe des signes d'appel. Sinon, il est logique de débuter par une fibroscopie gastrique avec **biopsie systématique** de la muqueuse gastrique avec recherche d'*Helicobacter pylori* (cause encore récemment méconnue d'anémie par carence martiale) et de la muqueuse duodénale pour dépister une maladie cœliaque, et de poursuivre par une coloscopie. Les carences martiales avec troubles digestifs inexpliqués, ou récidivantes, justifient actuellement un examen du grêle par vidéocapsule, plus performant que le transit baryté et en cas de normalité un entéroscanner.

Anémies microcytaires des syndromes inflammatoires

• Les syndromes inflammatoires entraînent une anémie d'abord normochrome et normocytaire, pouvant devenir microcytaire si l'in-

flammation se prolonge quelques semaines. Cela est particulièrement fréquent au cours des rhumatismes inflammatoires et de certaines néoplasies.
• Le fer sérique bas avec transferrine basse ou normale est caractéristique. Le dosage de la ferritine n'est pas informatif (normal ou élevé en règle générale). L'association à un syndrome biologique d'inflammation est nécessaire pour porter le diagnostic : VS accélérée, avec augmentation des protéines de l'inflammation (fibrinogène, protéine C réactive [CRP], alpha-2-globulines).
• Le vrai problème est celui de la recherche de la cause qui peut être ▶▶ hématologique (maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien), mais qui est la plupart du temps extrahématologique.

Attention : les vitesses de sédimentation (VS) accélérées par hypergammaglobulinémie sans augmentation des protéines de l'inflammation ne s'accompagnent pas d'anémie microcytaire.

• Le traitement ne peut être que celui de la cause.

Anémie microcytaire à fer sérique normal ou élevé (normosidérémique ou hypersidérémique)

• *Chez un jeune enfant* porteur d'une splénomégalie, le diagnostic de thalassémie homozygote doit être envisagé, a fortiori si le visage est d'aspect « mongoloïde ».
• *Chez un adulte*, la bêtathalassémie hétérozygote doit être évoquée si l'anémie est modérée (hémoglobine 10 à 12 g/dl).

Les anémies sidéroblastiques sont très rares. Avant même de les envisager, il faut s'assurer de la qualité du dosage du fer, car une anémie microcytaire < 9 g/dl avec fer sérique normal ou élevé correspond le plus souvent à une erreur technique de dosage du fer sérique.

URGENCE

Il s'agit, en règle générale, d'anémies chroniques installées très progressivement, souvent très asthéniantes, mais sans caractère d'urgence. Une anémie microcytaire n'est pratiquement jamais due à une maladie hématologique grave. La transfusion n'est pratiquement jamais indiquée chez ces patients, car le traitement martial (en cas de carence) ou le traitement de la cause (en cas d'inflammation) vont faire régresser l'anémie.

AVIS HÉMATOLOGIQUE SPÉCIALISÉ

La plupart des cas peuvent être pris en charge par le non-spécialiste.
▶ Nécessitent un **avis spécialisé** :

— l'anémie microcytaire à fer sérique normal ou élevé contrôlé, si l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale ;

— la récidive d'une anémie ferriprive banale alors que le saignement a disparu et que le traitement martial a été correct ;

— les rares anémies microcytaires ferriprives pour lesquelles on ne trouve pas de cause.

SYMPTÔMES RARES

Les troubles du comportement alimentaire au cours des carences martiales (« Pica »). En fait, ces troubles sont relativement fréquents, mais cachés par les patient(e)s qui en ont honte : envie irrépressible de manger de la craie, des glaçons, de la peinture murale ou de la terre. La régression est rapide après traitement martial.

CAS PARTICULIERS

L'association carence martiale + inflammation est un diagnostic évident lorsque s'associent fer bas, transferrine élevée et syndrome inflammatoire. Le cancer digestif est alors l'hypothèse n° 1. Il peut être très difficile d'écarter l'hypothèse d'un saignement chronique associé à une inflammation quand la CTSS est normale.

THÉRAPEUTIQUE

L'anémie ferriprive est l'indication du traitement martial (*voir* p. 363-367). Les anémies inflammatoires relèvent du traitement de la cause. Les thalassémies hétérozygotes justifient un conseil génétique, mais pas de traitement. Les traitements des anémies sidéroblastiques et des thalassémies homozygotes relèvent du spécialiste.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 156.

ANÉMIE NON MICROCYTAIRE RÉGÉNÉRATIVE

B. Varet

DÉFINITION

Anémies non microcytaires avec un nombre élevé de réticulocytes : plus de 150 000/mm^3.

DIAGNOSTIC (figure 3-3)

Trois mécanismes doivent être recherchés.

Hémorragie aiguë

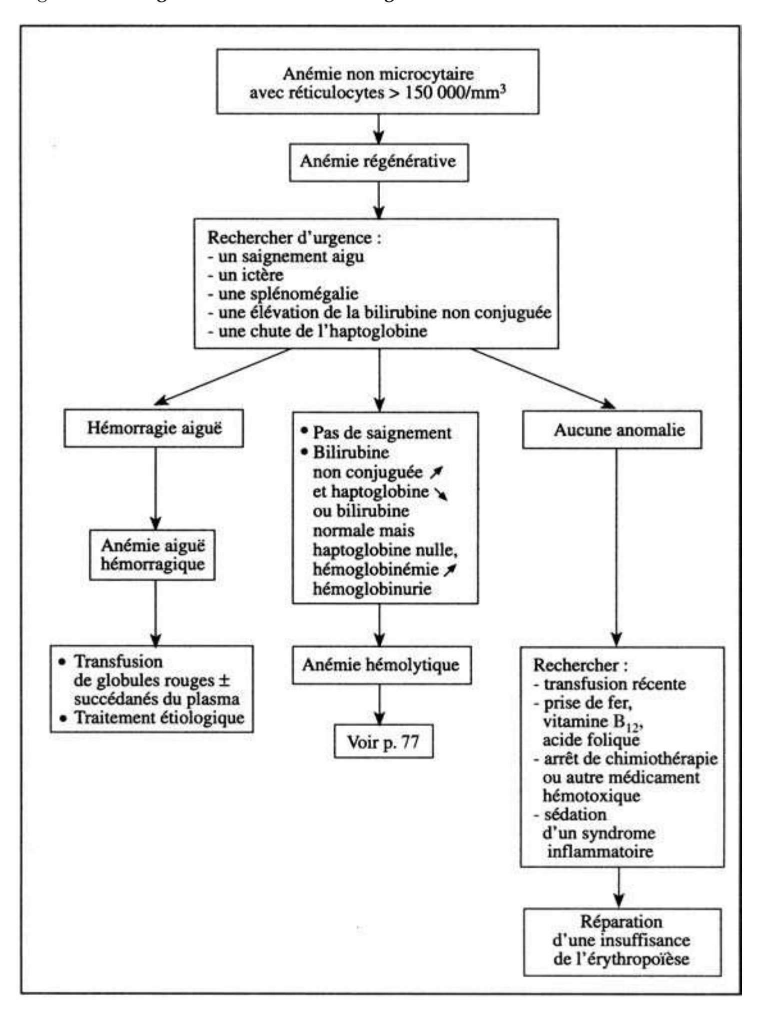
C'est une urgence. Elle doit être recherchée en premier. En fait, il est rare qu'une hémorragie aiguë ne se présente pas d'abord comme un tableau de choc avec une cause hémorragique évidente, la baisse du taux d'hémoglobine sur l'hémogramme ne faisant que confirmer le diagnostic clinique (*voir* p. 3). Les réticulocytes ne sont, à juste titre, pas comptés et s'ils l'étaient, ils seraient souvent normaux, car il faut plusieurs jours pour qu'ils s'élèvent. Seules les hémorragies digestives, habituellement hautes, sont parfois non extériorisées lors du premier examen. Il faut donc rechercher systématiquement un méléna (interrogatoire, examen des selles, et surtout toucher rectal).

Anémie hémolytique

Elle peut parfois être soupçonnée sur l'existence d'un ictère et/ou d'une splénomégalie, ainsi que sur des antécédents personnels ou familiaux d'épisodes semblables, mais ces signes sont inconstants.

Le diagnostic doit absolument être confirmé par :
— une élévation de la bilirubinémie non conjuguée ;
— une baisse importante du taux de l'haptoglobine, habituellement indosable.

Figure 3-3 **Diagnostic d'une anémie régénérative.**



La baisse isolée du taux d'haptoglobine s'observe dans des anémies très diverses où l'hémolyse est un mécanisme accessoire de l'anémie (hémolyse périphérique ou intramédullaire, et même anémie par carence martiale). En effet, la baisse du taux d'haptoglobine s'observe pour des hémolyses très modestes. Il faut donc d'autres symptômes

que la seule baisse de l'haptoglobine pour affirmer l'hémolyse qui est alors généralement intravasculaire : hémoglobinémie élevée, hémoglobinurie, anomalie morphologique des hématies.

Si la preuve de l'hémolyse est faite, la recherche de la cause est détaillée p. 77.

Régénération d'une insuffisance antérieure de l'érythropoïèse

Une anémie de cause centrale en train de se corriger est régénérative pendant plusieurs jours. Il faut évoquer ce diagnostic si l'on a éliminé les deux premiers (hémorragie et hémolyse).

Les cas les plus fréquents d'observation de ce tableau sont :

— l'arrêt d'un toxique de l'érythropoïèse : chimiothérapie anticancéreuse (2 à 4 semaines après la cure), arrêt récent d'une intoxication alcoolique ;

— l'administration récente de fer, de folates ou de vitamine B_{12}, éventuellement sous une forme « masquée » comme une transfusion de globules rouges, chez des sujets qui en étaient carencés ;

— la régression d'un syndrome inflammatoire.

URGENCE

Une anémie régénérative sévère est à considérer comme une urgence potentielle car, hémorragique ou hémolytique, elle peut rapidement mettre la vie du patient en danger.

THÉRAPEUTIQUE

Ne transfuser que si l'anémie est presque certainement hémorragique.

SYMPTÔME PARTICULIER

La soif est un syndrome tout à fait inhabituel d'anémie, sauf en cas d'hémorragie aiguë.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

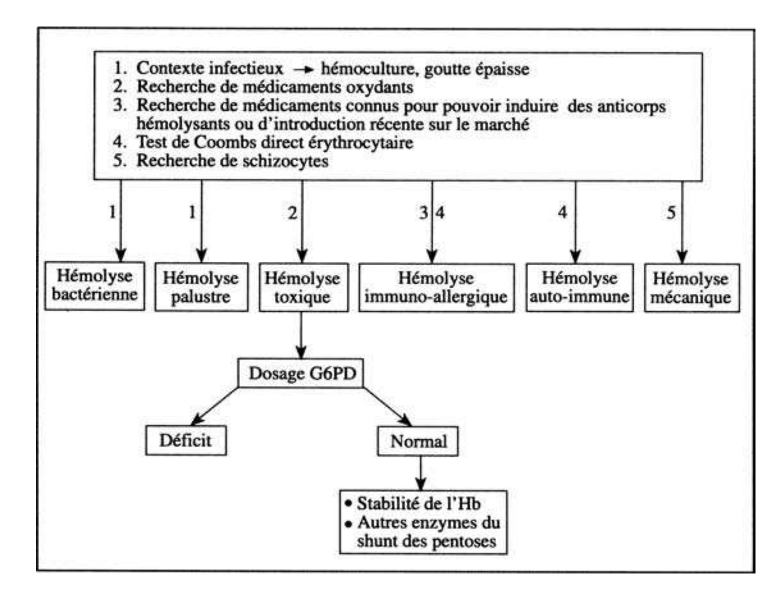
B. Varet

La démarche diagnostique logique devant une anémie hémolytique est probablement l'une des plus complexes. La prescription systématique d'examens coûteux et injustifiés comme l'électrophorèse de l'hémoglobine ou le dosage des enzymes de la glycolyse reste trop fréquente.

Le contexte peut orienter immédiatement vers une cause toxique (industrielle) **ou septique** (tableau septicémique devenu rare avec la régression des septicémies à *B. perfringens* post-abortum).

Le tableau peut être, même en dehors des circonstances précédentes, celui d'une hémolyse aiguë (figure 3-4).

Figure 3-4 **Anémie hémolytique aiguë.**
G6PD : glucose 6-phosphatase déshydrogénase, Hb : hémoglobine.



HÉMOLYSES AIGUËS

Leurs étiologies sont en nombre limité.

• *Hémolyse toxique médicamenteuse* soit sur un déficit enzymatique préexistant ou une hémoglobine instable sous-jacente, soit sans anomalie érythrocytaire génétique. L'interrogatoire est essentiel à la recherche de prise de médicaments oxydants et susceptibles de faire hémolyser un sujet déficitaire en glucose 6-phosphatase déshydrogénase. **Une fois l'épisode hémolytique passé**, la recherche d'une anomalie d'une enzyme du shunt des pentoses ou d'une instabilité de l'hémoglobine est à faire.

• *Hémolyse médicamenteuse immuno-allergique*, dont le diagnostic est suspecté sur la prise d'un médicament répertorié pour avoir déclenché au moins une fois des accidents de même type (tableau 3-I), ou introduit récemment sur le marché (et par conséquent non encore identifié à ce risque). Le diagnostic formel repose sur une exploration immuno-hématologique approfondie à partir du sérum du patient qu'il faut prélever pour le conserver. Le test de Coombs direct est souvent négatif, ou positif seulement pour le complément.

• *Hémolyse auto-immune*, dont le diagnostic repose sur l'examen immuno-hématologique (test de Coombs direct et indirect). Il s'agit généralement d'anticorps fixant le complément.

• *Hémolyse mécanique*, souvent suspectée en raison d'une thrombocytopénie et reconnue sur la présence de schizocytes sur le frottis. Les LDH sont très élevées, en relation avec le diagnostic d'anémie.

• *Hémolyse du paludisme*.

Dans toutes ces hémolyses aiguës, une anurie peut s'associer.

HORS CONTEXTE AIGU

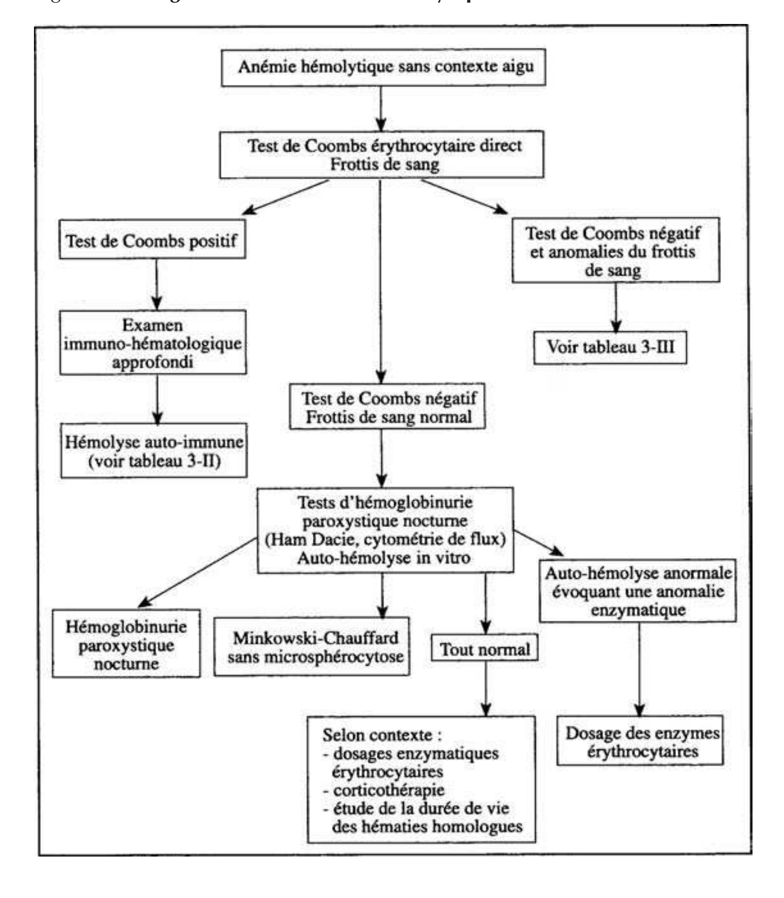
Il repose sur **deux examens clés** : le test de Coombs érythrocytaire direct et l'examen du frottis de sang (figure 3-5). La positivité du test de Coombs direct oriente fortement vers une hémolyse auto-immune.

Tableau 3-I **Principaux médicaments responsables d'anémies hémolytiques immuno-allergiques.**

Mécanisme « haptène-cellule »
Ampicilline, carbromal, céphalosporines, cisplatine, cianidanol, dipyrone, érythromycine, pénicillines, streptomycine, tétracycline, ticarcilline
Mécanisme « complexe-immun »
Acétaminophène, ajmaline, aminopyrine, buthiazide, carbromal, diclofénac, dipyrone, ellipticine, feprazone, glafénine, hydralazine, nomifensine, phénacétine, probénécide, quinine et dérivés*, rifampicine*, stibophène, streptomycine, sulindac, sulfonylurées, sulphonamides, tolbutamide, triamtérène

* Les plus fréquemment incriminés.

Figure 3-5 **Diagnostic d'une anémie hémolytique.**



Le **diagnostic sera certain** une fois identifiée la cible de l'anticorps. Le traitement dépend du type de l'anticorps, du résultat de l'enquête étiologique (tableau 3-II).

L'enquête étiologique est négative dans au moins 50 p. 100 des anémies hémolytiques à auto-anticorps IgG anti-Rhésus avec ou sans complément associé. On parle d'anémie hémolytique auto-immune idiopathique. Un anticorps sans spécificité, un test de Coombs direct de type complément isolé, peuvent résulter aussi d'un mécanisme immuno-allergique qu'il faut rechercher, mais que l'on retrouve rarement lorsqu'il n'est pas d'emblée évident.

Tableau 3-II **Hémolyses à test de Coombs direct positif.**

Caractéristiques de l'auto-anticorps	Étiologie à rechercher	Traitement
IgM anti-I + C	Pneumonie atypique à *Mycoplasma pneumoniae*	Guérison spontanée
IgM anti-I + C	Maladie chronique des agglutinines froides	Protection du froid Chloraminophène®, anticorps anti-CD20 (efficacité aléatoire)
IgG anti-Rhésus	Aldomet® et apparentés	Arrêt du médicament
IgG anti-Rhésus*	Maladies auto-immunes (LED, sclérodermie…)	Corticothérapie, éventuellement splénectomie
IgG anti-Rhésus + C* ou + IgM + C (« mixtes »)	Hémopathies lymphoïdes (LLC, LAID, LNH)	Le traitement de l'hémopathie peut être nécessaire, mais pas suffisant
IgG anti-P (Tja) + C	Syphilis Virus (enfant) Évolution très aiguë	Corticothérapie d'efficacité incertaine
Complément isolé Anticorps sans spécificité	Écarter un médicament immuno-allergisant Même enquête que IgG anti-Rhésus + C	*Voir* IgG anti-Rhésus + C

* Souvent auto-anticorps certains (élution positive), mais sans spécificité démontrée.
LAID : lymphadénopathie angio-immunoblastique, LED : lupus érythémateux disséminé, LLC : leucémie lymphoïde chronique, LNH : lymphome non hodgkinien.

• Lorsque *le test de Coombs direct est négatif*, l'examen du frottis de sang peut donner des orientations fondamentales (tableau 3-III).
• Si *le test de Coombs direct est négatif et l'examen du frottis normal*, l'interrogatoire va prendre plus d'importance. Il peut en effet orienter plutôt vers une anomalie constitutionnelle en cas d'antécédent personnel de poussées d'ictère ou d'histoire familiale d'ictère, de splénomégalie, de splénectomie. La négativité de l'interrogatoire ne permet cependant absolument pas d'écarter une origine génétique, notamment à transmission récessive. Des examens biologiques spécialisés sont alors indispensables : l'auto-hémolyse in vitro, la recherche de signes d'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Leur normalité conduisait autrefois à une étude isotopique de la durée de vie des hématies en allotransfusion

Tableau 3-III **Hémolyses avec anomalies morphologiques des hématies et test de Coombs négatif (*voir* description p. 90).**

Type de l'anomalie	Diagnostic probable	Test complémentaire nécessaire	Thérapeutique
Microsphérocytose	Maladie de Minkowski-Chauffard	Auto-hémolyse in vitro + glucose + ATP ou Ektacytométrie	Splénectomie
Schizocytose	Hémolyse mécanique		
	Cardiaque	Prothèse, valvulaire ou non Rétrécissement aortique serré	Réintervention ou intervention
	Micro-angiopathie thrombotique	Thrombocytopénie, insuffisance rénale, signes neurologiques	Échanges plasmatiques Anticorps anti-CD20
	Cancer métastasé	Biopsie médullaire	Chimiothérapie ou hormonothérapie
Drépanocytose	Drépanocytose homozygote ou double hétérozygote SC	Électrophorèse de l'hémoglobine	Prise en charge en milieu très spécialisé (*voir* chapitre 15)
Hématies cibles	Autres anomalies de l'hémoglobine	Électrophorèse de l'hémoglobine Étude de la stabilité de l'hémoglobine	Aucune
Hématies à inclusions	Saturnisme	Plombémie et plomburie provoquée	EDTA
	Déficit en 5' pyrimidine nucléotidase	Dosage pyrimidine 5' nucléotidase	Aucune
	Hémoglobine instable	Étude de la stabilité de l'hémoglobine	Aucune
Acanthocytose	Alipoprotéinémie	Dosage des lipoprotéines	Aucune
	Cirrhose	Exploration hépatique	
Elliptocytes (ovalocytes)	Elliptocytose (ovalocytose) héréditaire	Étude des protéines de la membrane	Aucune

qui permettait de distinguer l'hémolyse extracorpusculaire (= acquise) et corpusculaire (= constitutionnelle). Les réticences vis-à-vis de l'injection d'hématies étrangères rendent difficiles la résolution de ce problème heureusement rare. On doit donc se résoudre à des dosages systématiques d'enzymes érythrocytaires, d'étude de la stabilité de l'hémoglobine et éventuellement à tester l'efficacité de la corticothérapie. Cette thérapeutique est constamment inefficace en cas d'hémolyse corpusculaire et souvent efficace en cas d'hémolyse auto-immune à test de Coombs direct négatif. En fait, lorsque l'on est confronté au diagnostic d'une anémie hémolytique à test de Coombs direct négatif et à frottis érythrocytaire normal, l'avis d'un hématologiste est vivement conseillé.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 156-157.

ANÉMIE MACROCYTAIRE ARÉGÉNÉRATIVE

B. Varet

DÉFINITION

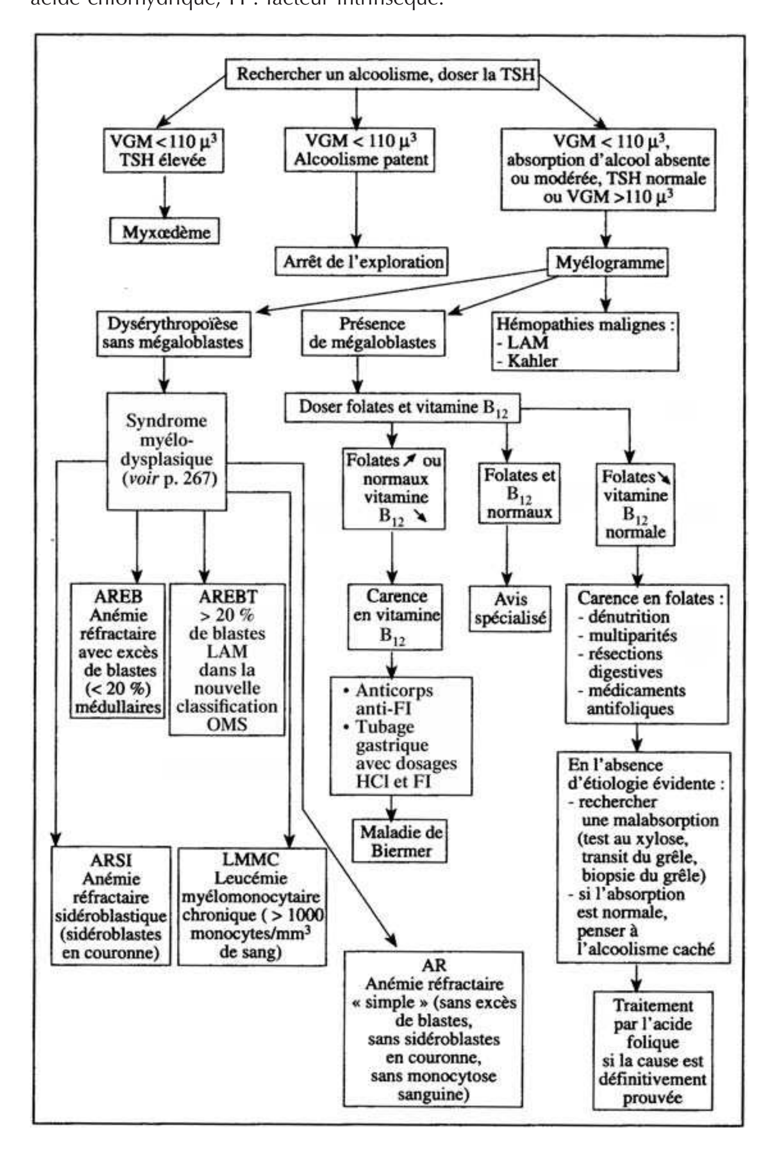
Anémie avec VGM augmenté (> 98 μ^3) et réticulocytes bas (< 100 000/mm^3).

DIAGNOSTIC (figure 3-6)

S'agit-il d'un alcoolique patent et a fortiori d'un cirrhotique ?

Si oui, il n'est pas utile d'approfondir les recherches dans la plupart des cas. Habituellement, la macrocytose est modérée (< 110 μ^3) et on trouve souvent des signes d'hypersplénisme liés à l'hypertension portale : neutropénie et thrombocytopénie. On peut doser l'acide folique mais, même s'il est bas, le traitement par l'acide folique (per os) est le plus souvent inefficace ou très incomplètement efficace.

Figure 3-6 **Anémie macrocytaire arégénérative.**
VGM : volume globulaire moyen, LAM : leucémie aiguë myéloïde, HCl : acide chlorhydrique, FI : facteur intrinsèque.



Myxœdème

Il faut systématiquement penser au myxœdème (seulement si VGM < 110 μ^3) et doser la thyréostimuline (TSH, *Thyroid Stimulating Hormone*).

Myélogramme

En dehors de ces deux circonstances (alcoolisme et myxœdème) ou si le VGM est > 110 μ^3, le myélogramme est indispensable.

• Le myélogramme n'est pas un examen agréable. Il est donc tentant de le retarder et de commencer par pratiquer des dosages d'acide folique et de vitamine B_{12}. Cette attitude est à déconseiller car :

— les dosages vitaminiques demandent souvent 15 jours alors que le résultat du myélogramme est obtenu dans la journée ;

— même avec un laboratoire fiable, il existe des difficultés d'interprétation, car des taux de vitamine B_{12} ou d'acide folique sériques abaissés s'observent de façon non exceptionnelle en l'absence d'anémie mégaloblastique. Par exemple, l'association anémie réfractaire et taux bas d'acide folique est assez fréquente ;

— le retard au diagnostic peut être dommageable, une anémie macrocytaire pouvant révéler une leucémie aiguë.

• **Le myélogramme va permettre de distinguer trois groupes de pathologies**. C'est un diagnostic morphologique qui requiert un **cytologiste compétent** pour affirmer la présence de mégaloblastes ou d'autres anomalies.

Anémies mégaloblastiques par carences vitaminiques

Le diagnostic d'anémie mégaloblastique permet de rassurer immédiatement le patient.

Les dosages de vitamines sont alors nécessaires pour le diagnostic différentiel entre carence en vitamine B_{12}, et carence en acide folique.

Maladie de Biermer. Parmi les carences en vitamine B_{12}, la plus fréquente est la maladie de Biermer. Soupçonnée devant des signes neurologiques (rares), un vitiligo (fréquent) ou une symptomatologie gastrique (fréquente), elle associe habituellement neutropénie et thrombocytopénie modérées si l'anémie est sévère. La macrocytose est habituellement importante (> 110 μ^3). La vitamine B_{12} est effondrée et les folates normaux ou élevés. Le diagnostic formel repose sur la mise en évidence d'une maladie de l'estomac et d'un défaut de sécrétion du facteur intrinsèque. Rappelons que les anticorps anticellules pariétales n'ont aucune valeur diagnostique. Le moyen le plus simple de faire le diagnostic est de rechercher la présence dans le sérum d'anticorps

antifacteur intrinsèque, pathognomoniques, mais inconstants. Si cette recherche est négative, il faut avoir recours au tubage gastrique avec dosage, avant et après stimulation par la pentagastrine, de l'acide chlorhydrique (achlorhydrie histamino-résistante) et du facteur intrinsèque (qui est diminué). Le classique test de Schilling a été abandonné. Le dosage de gastrine, élevé témoignant d'une atrophie gastrique, n'a pas une spécificité établie. La fibroscopie gastrique n'a pas de valeur diagnostique. Elle est justifiée par le suivi de l'estomac (tous les 2 à 3 ans) pour dépister l'éventuelle dégénérescence de polypes.

La gastrectomie totale ou la résection de l'iléon terminal sont des étiologies que l'on ne devrait pas rencontrer, car elles justifient un traitement préventif par la vitamine B_{12}. Le classique botriocéphale est une étiologie exceptionnelle, de même que la maladie d'Imerslund. En revanche, cause peu connue des hématologistes, la metformine peut être responsable d'une carence symptomatique en vitamine B_{12}, attribuée à une interférence avec l'absorption de la vitamine.

Carences en folates. De causes très diverses, elles ne peuvent être prouvées que par l'association d'un taux de folates effondré et d'une vitaminémie B_{12} normale.

On les soupçonne :

— chez les grands dénutris ;

— chez les multipares ;

— chez les sujets atteints de diarrhées chroniques ou de résections digestives hautes ;

— en cas de prise de médicaments antifoliques.

En l'absence de cause évidente, l'exploration du grêle proximal s'impose (biopsie duodénale, recherche d'anticorps anti-endomysium et gliadine). Il faut aussi penser à l'alcoolisme caché.

« Anémie réfractaire » (dysérythropoïèse primitive)

C'est la plus fréquente. On peut la soupçonner sur une macrocytose souvent relativement modérée (VGM < 110 μ^3) avec parfois neutropénie et/ou thrombocytopénie, sans autre signe.

Le myélogramme ne montre pas de mégaloblastes, mais d'autres anomalies morphologiques (avec ou sans excès de blastes, de monocytes, de sidéroblastes) qui permettent de les classer selon la nomenclature internationale (*voir* Syndromes myélodysplasiques, p. 273).

Maladies hématologiques malignes

Certaines maladies hématologiques malignes peuvent se révéler par une anémie macrocytaire : leucémie aiguë myéloblastique, maladie de Kahler.

Dysérythropoïèses congénitales

Il s'agit de pathologies très rares dont le diagnostic repose sur l'analyse morphologique des érythroblastes médullaires par un cytologiste très spécialisé : il en existe trois grandes catégories (I, II et III).

URGENCE

Les anémies macrocytaires arégénératives se sont toujours installées progressivement. **Il n'y a donc jamais urgence à traiter.** C'est une circonstance où les transfusions peuvent être non seulement gênantes pour le diagnostic (masquant un déficit en acide folique ou vitamine B_{12}), mais aussi dangereuses par la surcharge induite chez un patient âgé dont le système cardiovasculaire s'est progressivement adapté à l'anémie. « Le seul moyen de tuer une anémie de Biermer, c'est de transfuser le patient ! ». Si le diagnostic porté est celui d'anémie mégaloblastique et que l'anémie est sévère, il est légitime de débuter, dès les dosages vitaminiques prélevés, un traitement par la vitamine B_{12} en injection seule ou associée à un traitement par l'acide folique, mais jamais un traitement par l'acide folique seul sans s'être auparavant assuré de l'absence de déficit en vitamine B_{12}.

THÉRAPEUTIQUE

Ne jamais rien prescrire et, en particulier, ne jamais transfuser avant l'exploration, même en cas d'anémie importante.

- Les carences relèvent des vitaminothérapies spécifiques exclusivement (*voir* p. 367 et p. 369).
- Les anémies des syndromes myélodysplasiques relèvent de transfusions chroniques et éventuellement des thérapeutiques spécifiques (*voir* chapitre 14).
- Les hémopathies malignes relèvent de thérapeutiques spécifiques.

ANÉMIE NORMOCYTAIRE NORMOCHROME ARÉGÉNÉRATIVE

B. Varet

DÉFINITION

Anémie avec VGM entre 83 et 98 μ^3, CCMH entre 32 et 37 p. 100, réticulocytes < 100 000/mm^3.

DIAGNOSTIC (figure 3-7)

Les causes les plus fréquentes de ces anémies peuvent être facilement reconnues par des explorations simples.

S'il existe une neutropénie et/ou une thrombocytopénie associée, le diagnostic le plus probable est celui d'insuffisance médullaire globale (*voir* p. 112). Le myélogramme et la biopsie de moelle sont les éléments essentiels du diagnostic.

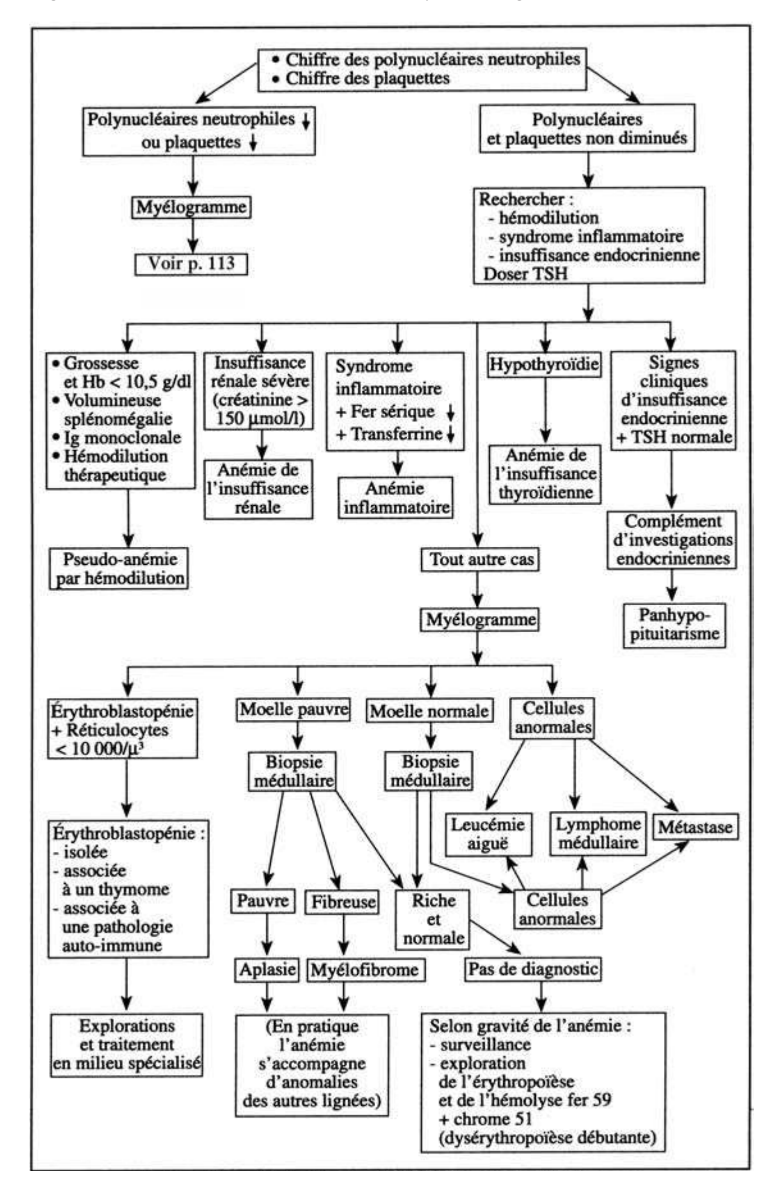
Si l'anémie est isolée, il faut exclure une pseudo-anémie par hémodilution. Celle-ci est habituelle :
— au cours de la grossesse à partir du deuxième trimestre ;
— en cas de splénomégalie importante ;
— en cas d'hyperviscosité (maladie de Waldenström) ;
— en cas d'hémodilution thérapeutique aiguë.

Devant une anémie normocytaire arégénérative isolée et sans hémodilution, il faut rechercher des causes dont la découverte rend le myélogramme inutile.

• *L'anémie inflammatoire est la plus fréquente*. Elle survient au cours de n'importe quelle pathologie inflammatoire, fébrile ou non, pour peu que cet état se prolonge au-delà de 2 à 3 semaines. Elle peut être assez profonde. Son diagnostic repose sur l'association de signes d'inflammation (hyper-alpha-2-globulinémie, hyperfibrinémie) et d'un fer sérique bas avec transferrine normale ou basse. Elle ne se corrigera qu'avec la disparition du syndrome inflammatoire. Si le syndrome inflammatoire se prolonge, l'anémie deviendra progressivement microcytaire (*voir* p. 71).

• *L'anémie de l'insuffisance rénale* peut être retenue si le taux de créatinine est supérieur à 150 µmol/l. La relation entre le degré de l'insuffisance rénale et le degré de l'anémie n'est pas linéaire, mais il

Figure 3-7 **Anémie normochrome normocytaire arégénérative.**



faut s'interroger sur un autre mécanisme associé si l'anémie semble importante pour le degré de l'insuffisance rénale.

• *Les anémies endocriniennes qui accompagnent le myxœdème et le panhypopituitarisme* peuvent être révélatrices. Il faut donc systématiquement doser la TSH et, si elle est élevée, rechercher une insuffisance thyroïdienne périphérique. Le panhypopituitarisme doit être recherché avec soin si le contexte clinique est évocateur (perte de libido, frilosité, pâleur trop importante au regard du degré de l'anémie). Il ne faut pas se fier à une exploration thyroïdienne normale et doser les hormones sexuelles. Dans tous les cas, le traitement substitutif va faire régresser l'anémie.

Les cas ci-dessus exclus, le diagnostic relève d'abord du myélogramme et éventuellement de la biopsie de moelle. Les diagnostics possibles sont :

— l'érythroblastopénie (alors réticulocytes < 10 000/mm^3) ;
— les dysérythropoïèses non mégaloblastiques ;
— la fibrose médullaire ;
— l'aplasie médullaire (mais, il existe une attente des autres lignées myéloïdes) ;
— les hémopathies malignes ;
— les envahissements métastatiques.

En pratique, lorsque la moelle est normale en ponction et en biopsie, ce qui n'est pas rare, il est prudent de ne pas pousser plus loin les investigations et de surveiller l'anémie. Celle-ci peut régresser spontanément ou changer de caractère ou se compléter d'une atteinte des autres lignées. Le renouvellement des explorations va pouvoir alors plus fréquemment permettre d'aboutir à un diagnostic.

URGENCE

Comme les autres anémies arégénératives, **ces anémies s'installent toujours progressivement et il faut prendre le temps de faire un diagnostic avant de traiter.**

Les formes les plus sévères sont les érythroblastopénies dont le diagnostic est posé rapidement : les réticulocytes sont effondrés (< 10 000/mm^3) et la moelle comporte moins de 5 p. 100 d'érythroblastes alors que les autres lignées sont normales.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 157.

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DES HÉMATIES

B. Varet

DÉFINITION

Ce sont des anomalies morphologiques que signale le laboratoire après examen du frottis de sang. Les appareils automatiques ne sont capables de déceler que les plus grossières de ces anomalies ; ils ne décèlent donc ni les sphérocytes, ni les schizocytes, ni les inclusions intra-érythrocytaires. Très souvent, ces anomalies ne font que confirmer celles déjà mesurées par le VGM (macrocytose et microcytose) ou la CCMH (hypochromie). En cas de grande microcytose, elles perdent toute spécificité. Dans les autres cas, la signification de telles anomalies est souvent négligée à tort, car ces anomalies orientent vers des pathologies très diverses selon leur nature.

DIAGNOSTIC (tableau 3-IV)

Hypochromie ou anisochromie

Elles témoignent d'une insuffisance de synthèse d'hémoglobine et accompagnent en général une microcytose. Sans microcytose, elles orientent vers une anomalie de l'hémoglobine et il faut prescrire une électrophorèse de l'hémoglobine si le bilan martial est normal.

Anisocytose et/ou poïkylocytose sans microcytose

Elles orientent vers :
— les dysérythropoïèses des carences vitaminiques ou des anémies réfractaires ;
— la fibrose médullaire quand il s'agit de poïkylocytose avec hématies en larmes (splénomégalie myéloïde).

Polychromatophilie

Elle a la même signification qu'une hyper-réticulocytose.

Tableau 3-IV **Anomalies des hématies sur le frottis de sang.**

Anomalies	Signification	Diagnostic
Microcytose	GR de petite taille	Déficit de synthèse d'hémoglobine
Macrocytose	GR de grande taille	Déficit de synthèse d'ADN (réticulocytes abaissés) ou hyper-érythropoïèse (réticulocytes élevés)
Anisocytose	GR de taille inégale	Dysérythropoïèse
Poïkylocytose	GR de forme variable	Dysérythropoïèse, hémolyse (schizocytose à rechercher ++)
Hypochromie	GR peu coloré	Déficit de synthèse en hémoglobine
Anisochromie	GR de coloration inégale	Stade initial de l'hypochromie
Polychromatophilie	GR bleutés	Hyper-réticulocytose
Drépanocytose	GR en faucille	Hémoglobinose S
Schizocytose	GR fragmentés	Hémolyse de cause mécanique
Elliptocytose	GR ovales allongés	Elliptocytose
Acanthocytose	GR en oursin	Anémies hémolytiques rares (acquises ou constitutionnelles)
Microsphérocytose	GR petits, denses et sphériques	Hyperhémolyses diverses, notamment sphérocytose héréditaire
Corps de Jolly	Inclusion dense (reste nucléaire)	Asplénie Anémie mégaloblastique
Corps de Heinz	Inclusions décelables sur coloration spéciale (hémoglobine précipitée)	Anémies hémolytiques de causes rares
Hématies ponctuées	Ponctuations basophiles	Saturnisme Thalassémie Hémolyse constitutionnelle

GR : globule rouge.

Microsphérocytose

Elle évoque la maladie de Minkowski-Chauffard, mais se rencontre aussi dans d'autres hémolyses, notamment à auto-immunes IgG.

Certaines anomalies évoquent des causes particulières d'hyperhémolyse (*voir* p. 81)

• *La drépanocytose* évoque l'hémoglobinose S qu'il faut confirmer par l'électrophorèse de l'hémoglobine et l'étude de sa solubilité.
• *L'elliptocytose* évoque l'elliptocytose familiale.
• *L'acanthocytose* se voit chez les splénectomisés et dans les hémolyses graves des cirrhoses, ainsi que dans la très rare acanthocytose congénitale.
• *La schizocytose* évoque, dans un contexte aigu, l'hyperhémolyse des micro-angiopathies, et dans un contexte d'hémolyse chronique, celle des porteurs de valves cardiaques. Attention, des schizocytes peuvent être observés au cours d'anémies microcytaires ou mégaloblastiques, voire de syndromes myélodysplasiques. Leur constatation dans un tel contexte perd toute spécificité.

Corps de Jolly (restes nucléaires)

Ils se voient :
— isolément chez les sujets qui ont été splénectomisés ou qui ont une asplénie, dont c'est un excellent symptôme ;
— associés à une grande macrocytose dans les anémies mégaloblastiques.

Ponctuations basophiles

Elles évoquent :
— avec une microcytose, les thalassémies, car elles n'existent pas dans les carences martiales ;
— sans microcytose, le saturnisme. S'il est exclu, une anomalie de l'hémoglobine (hémoglobine instable) ou d'une enzymopathie érythrocytaire congénitale (déficit en 5' pyrimidine nucléotidase).

POLYGLOBULIE : CONDUITE À TENIR DEVANT UN HÉMATOCRITE ÉLEVÉ

B. Varet

Par méconnaissance des valeurs normales de l'hémogramme, le diagnostic de polyglobulie (figure 3-8) est évoqué trop souvent illégitimement chez l'homme et trop souvent reconnu avec retard chez la femme. C'est sur l'hématocrite qu'il faut se baser, car si a priori une élévation de l'hémoglobine n'a que des effets favorables, c'est l'hyperviscosité liée à l'élévation de l'hématocrite qui représente la conséquence pathogène essentielle des polyglobulies. Seule la **mesure du volume globulaire total isotopique** permet d'affirmer l'existence d'une polyglobulie.

DÉFINITION

Ne sont **pathologiques** que les valeurs suivantes, à **deux examens successifs** :
— **chez l'homme** : hématocrite > 54 p. 100
— **chez la femme** : hématocrite > 47 p. 100

Il faut donc éliminer de fausses polyglobulies où les chiffres sont seulement juste à la limite de la normale et stables, souvent chez des sujets de grande taille ou pléthoriques. Elles correspondent en règle générale à un volume globulaire total à la limite supérieure et à un volume plasmatique à la limite inférieure des normes. Aucune exploration n'est justifiée, mais seulement un contrôle à distance (quelques mois) pour s'assurer que l'hématocrite ne s'élève pas. S'il reste stable, il faut s'en tenir là.

C'est bien sûr l'hématocrite et non sur le nombre d'érythrocytes qu'il faut raisonner. En effet, s'il y a une microcytose avec anémie discrète ou sans anémie, le nombre des érythrocytes est élevé, alors que l'hémoglobine et l'hématocrite sont normaux ou bas. Il n'y a alors qu'une « microcythémie ». L'hématocrite étant normal, aucun risque n'en résulte.


Figure 3-8 **Diagnostic d'une polyglobulie.**

Hématocrite > 54 % (homme)
Hématocrite > 47 % (femme, enfant)
= suspicion de polyglobulie

Éliminer cliniquement une hémoconcentration (déshydratation)

Mesure volume plasmatique et volume globulaire (isotopes)*

Volume globulaire normal

Fausse polyglobulie

Volume globulaire élevé pour le poids, la taille et le sexe

Polyglobulie vraie

- Polynucléaires neutrophiles ?
- Plaquettes ?
- Splénomégalie clinique ?

Pas d'autre anomalie

Polynucléose neutrophile + thrombocytose ou splénomégalie

Maladie de Vaquez

- Syndrome cérébelleux ?
- Gaz du sang
- Échographie abdominale

Tout négatif

Suspicion clinique d'hémangiome cérébelleux

Spléno-mégalie

Tumeur hépatique ou rénale

Hypoxémie

Scanner de confirmation

Maladie de Vaquez

P secondaire à une tumeur (sécrétant l'EPO)

Polyglobulie secondaire :
- respiratoire
- cardiaque

Recherche d'une mutation de JAK2

Présence
Maladie de Vaquez

Absence
Tabac ? → taux de CO
Polyglobulie non acquise ?
→ Fonction Hb

Tabagisme + CO↑

Hémoglobine à affinité augmentée

RIEN

Polyglobulie de tabac

Polyglobulie isolée « érythrocytose pure »

Surveillance hémogramme + échographie abdominale
Avis spécialisé

Maladie de Vaquez fruste

Polyglobulie secondaire de cause tumorale (rein)

Polyglobulies de cause rare et idiopathiques

* Inutile si l'hématocrite est très supérieur à la normale à deux reprises.

DIAGNOSTIC POSITIF

Il faut vérifier qu'il n'y a pas une hémoconcentration évidente créant une fausse polyglobulie qui disparaîtra avec le retour à la normale de la masse plasmatique (déshydratation, brûlures étendues…).

Si l'hématocrite est élevé sur deux examens successifs, l'attitude classique recommandée est de mesurer les volumes sanguins isotopiques. Cette mesure n'est pas justifiée si l'hématocrite est normal ni s'il est à deux reprises très élevé (> 60 % chez l'homme et > 54 % chez la femme).

On affirme la polyglobulie si le volume globulaire total chez un adulte de corpulence normale est supérieur à 36 ml/kg chez l'homme, ou 32 ml/kg chez la femme. Une autre définition, plus généralement acceptée, est d'affirmer la polyglobulie si le volume globulaire isotopique total est supérieur à 120 p. 100 des valeurs normales théoriques pour le poids et la taille avec un volume plasmatique inférieur à 120 p. 100 des valeurs normales théoriques.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

L'attitude « classique »

La première étape est d'écarter une cause de polyglobulie secondaire : cardiaque ou respiratoire, avec désaturation de l'hémoglobine artérielle en oxygène, cérébelleuse par le seul examen clinique dont la normalité suffit à écarter l'hémangioblastome du cervelet, rénale (kyste, cancer) ou hépatique (cancer) par l'échographie abdominale.

La deuxième étape est d'affirmer le diagnostic de maladie de Vaquez ce qui est facile, s'il n'existe pas de cause secondaire, et s'il existe une splénomégalie ou une élévation simultanée des leucocytes et des plaquettes.

S'il n'y a ni cause secondaire évidente, ni preuve de maladie de Vaquez, il faut penser au tabac (mais pour retenir cette hypothèse, le taux de CO dans le sang doit être élevé). Si la polyglobulie n'est pas avec certitude acquise (absence d'hémogramme antérieur), une anomalie génétique de l'hémoglobine (affinité augmentée) doit être évoquée et recherchée par l'étude fonctionnelle de la molécule (réalisable dans quelques laboratoires spécialisés).

La découverte de la fréquence (> 90 p. 100) de la mutation V617F de la molécule de JAK2 dans la maladie de Vaquez a apporté un nouvel outil très utile au diagnostic. Toutefois :

— devant une polyglobulie avec les signes classiques de maladie de Vaquez, la présence de la mutation JAK2 n'apporte rien au

diagnostic qui est évident. Il est plus important de s'assurer de l'absence de tumeur rénale ou hépatique qui pourrait expliquer une polyglobulie chez un patient porteur d'autre part d'un syndrome myéloprolifératif ;

— devant une polyglobulie certaine sur deux chiffres d'hématocrite successifs, cliniquement et biologiquement isolée, la mise en évidence de la mutation JAK2 permet à elle seule d'affirmer le diagnostic ;

— en revanche, ce n'est pas parce que la mutation JAK2 est retrouvée qu'un hématocrite normal devient pathologique !

— de même, une polyglobulie isolée (sans splénomégalie ni atteinte des autres lignées et sans mutation JAK2), l'attitude « classique » doit être respectée.

THROMBOCYTOPÉNIE

B. Varet

DÉFINITION

En raison des variations techniques, il faut retenir comme limite inférieure le chiffre de 150 000 plaquettes/mm^3 et n'envisager d'exploration que si les plaquettes sont inférieures à 140 000/mm^3.

PROBLÈMES TECHNIQUES

Si la thrombocytopénie est isolée et qu'il n'existe aucun symptôme hémorragique clinique, il faut commencer par vérifier qu'il ne s'agit pas d'un artefact dû à l'agglutination des plaquettes en présence de l'EDTA utilisé comme anticoagulant dans les tubes à hémogramme. Le contrôle des plaquettes sur le frottis montre dans ce cas des amas de plaquettes. **Cela justifie la vérification systématique du frottis par le laboratoire lorsque le chiffre des plaquettes est inférieur à la normale.**

Lorsqu'il existe des amas de plaquettes sur le frottis, un prélèvement soit direct au bout du doigt, soit sur un autre anticoagulant (citrate)

montre un chiffre de plaquettes normal, confirmant que la thrombocytopénie n'existe pas in vivo.

DIAGNOSTIC

La thrombocytopénie n'est pas isolée

Il existe une anémie, une neutropénie, des cellules anormales. Ceci justifie une attitude adaptée (*voir* p. 110, 112 et 114).

La thrombocytopénie est isolée et le contexte clinique peut orienter d'emblée

• *Chez un patient alcoolique, la thrombocytopénie est fréquente*. Elle peut être liée à un hypersplénisme. Elle peut être toxique en cas d'alcoolisme aigu et régresser spontanément en une semaine à l'arrêt de l'intoxication alcoolique. Dans tous les cas, elle s'accompagne souvent d'une neutropénie et/ou d'une macrocytose.
• *Si la thrombocytopénie s'accompagne d'un grand syndrome infectieux*, il faut envisager une coagulation intravasculaire disséminée ou une autre forme de consommation plaquettaire dans le cadre d'une infection grave, ce qui justifie l'hospitalisation immédiate, mais pas nécessairement en hématologie.

La thrombocytopénie est isolée et le contexte clinique est pauvre

▶ La question essentielle est de savoir **si la thrombocytopénie est centrale ou périphérique**. Le myélogramme est en théorie nécessaire pour répondre à cette question. Il doit être pratiqué en principe avant tout traitement ou, en cas d'extrême urgence, très rapidement (moins de 24 heures) après la mise en route du traitement.

Il existe un débat entre les spécialistes sur la nécessité du myélogramme. Chez l'enfant où les thrombocytopénies aiguës régressives sont les plus fréquentes, et les leucémies aiguës révélées par une thrombocytopénie complètement isolée sont rarissimes, il semble légitime de s'en passer, au moins en première intention, si l'anomalie des plaquettes est isolée. Chez l'adulte, certains pensent que le myélogramme est inutile si le reste de l'hémogramme est normal. Néanmoins, il faut s'entendre sur ce qu'est un hémogramme normal et pour l'affirmer il faut que le frottis ait été examiné avec soin par un cytologiste compétent. D'autre part, il existe des cas non exceptionnels de thrombocyto-

pénies centrales où les autres lignées sont strictement normales. Le fait de se « résoudre » à contrôler le myélogramme devant l'inefficacité des traitements par corticoïdes ou immunoglobulines à fortes doses n'est pas « grave », mais n'est pas bien satisfaisant et source de surcoûts…

Le risque hémorragique dépend en partie du chiffre des plaquettes mais aussi de la clinique. Si le chiffre des plaquettes est inférieur à 50 000/mm^3 un avis spécialisé doit être pris rapidement. S'il existe des symptômes hémorragiques francs (purpura cutané étendu, bulles hémorragiques buccales, hémorragie viscérale) il s'agit d'une urgence (*voir* p. 11). Même si la thrombocytopénie est modérée (> 50 000/mm^3) et ne présente aucun risque immédiat d'hémorragie spontanée, un avis spécialisé est généralement justifié et le myélogramme habituellement pratiqué. Toutefois, à partir du moment où la thrombocytopénie est supérieure à 80 000/mm^3, la persistance de mégacaryocytes dans la moelle ne permet plus d'affirmer un mécanisme périphérique. Il est donc logique, en l'absence d'étiologie évidente et si la thrombocytopénie est persistante, de vérifier le temps de saignement et de ne pas pousser plus loin les investigations s'il n'est pas allongé.

Le diagnostic se base sur le résultat du myélogramme, sur l'existence d'une splénomégalie, de signes d'auto-immunisation et, seulement dans un second temps, sur la durée de vie des plaquettes (figure 3-9). Cela permet de distinguer :

— les thrombocytopénies virales, généralement rapidement régressives sauf en cas d'infection par le VIH ;

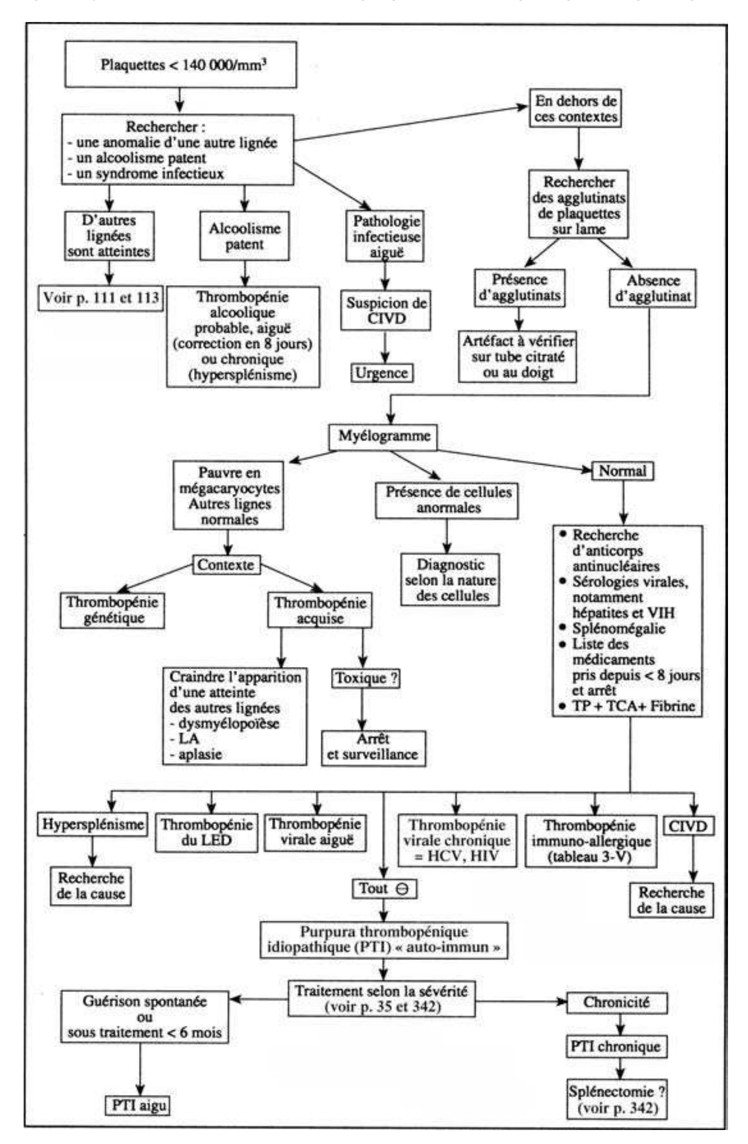
— les thrombocytopénies immuno-allergiques médicamenteuses ou toxiques ; ces dernières ont été décrites avec de nombreux médicaments (tableau 3-V), mais le nombre rapporté avec chacun d'eux est faible, sauf en ce qui concerne les thrombocytopénies liées à l'héparine. Il faut donc cesser immédiatement tout médicament suspect ;

— les thrombocytopénies centrales, toxiques, ou acquises non toxiques, rares, sont généralement le mode de début d'une hémopathie plus globale ;

Tableau 3-V **Médicaments fréquemment signalés à l'origine de thrombocytopénies.**

– Acide valproïque	– Pentamidine
– Carbamazépine	– Phénylbutazone
– Céfalotine	– Quinidine
– Cimétidine	– Quinine
– Clonazépam	– Rifampicine
– Digoxine	– Sels d'or
– Diphénylhydantoïne	– Sulfamides
– Héparine	– Sulindac
– Hydro-chlorothiazide	– Trimétoprime-sulfaméthoxazole
– Pénicillines	– Vancomycine

Figure 3-9 **Diagnostic d'une thrombocytopénie.**
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, LA : leucémie aiguë, LED : lupus érythémateux disséminé, PTI : purpura thrombopénique idiopathique.



— les thrombocytopénies constitutionnelles, dont il existe de nombreuses variantes, les unes très modérées avec macrocytose plaquettaire décrite notamment sur le pourtour du bassin méditerranéen, d'autres sévères pouvant être liées au sexe (les plaquettes sont alors de petite taille).

THÉRAPEUTIQUE

• Il faut prescrire le moins possible avant la réalisation des examens nécessaires au diagnostic. En tout cas, ne jamais rien prescrire qui interfère avec l'hémostase (aspirine et anti-inflammatoire non stéroïdien).
• Proscrire tout geste traumatique, notamment les injections intramusculaires.
• Le traitement du purpura thrombocytopénique immunologique est envisagé p. 344.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 157.

HYPERPLAQUETTOSE

B. Varet

DÉFINITION

Un chiffre de plaquettes > 500 000/mm^3 (500 G/l) justifie des explorations étiologiques.

La fréquence des hyperplaquettoses a été très sous-estimée. L'utilisation d'automates qui comptent systématiquement le chiffre des plaquettes, et la modification de la nomenclature en 1993, supprimant l'obligation de prescrire séparément la numération de plaquettes, expliquent l'apparente croissance de la fréquence de ce symptôme. De plus, beaucoup de laboratoires indiquent comme limite supérieure

400 000/mm^3, ce qui peut conduire à des avis spécialisés inutiles. Entre 450 000 et 500 000/mm^3, un contrôle est justifié quelques semaines ou mois plus tard et, en l'absence de cause secondaire, une surveillance espacée (6 mois) est justifiée si ce chiffre limite est confirmé.

PROBLÈMES TECHNIQUES

Une cause d'erreur possible est l'existence d'une microcytose importante (VGM < 60 μ^3) : dans ce cas les hématies les plus petites sont comptées avec les plaquettes. Cela peut donc s'observer dans les grandes carences martiales.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

La numération des plaquettes est un geste impératif chez tout patient présentant soit des douleurs des extrémités (érythromélalgies) surtout si elles sont calmées par l'aspirine, soit des signes de nécrose distale. Elle devrait être également systématique chez tout patient présentant des thromboses. Elle doit être systématique avant la prescription d'une contraception orale.

La thrombocytose est le plus souvent une découverte fortuite.

Hyperplaquettose = Risque accru de thrombose

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE (figure 3-10)

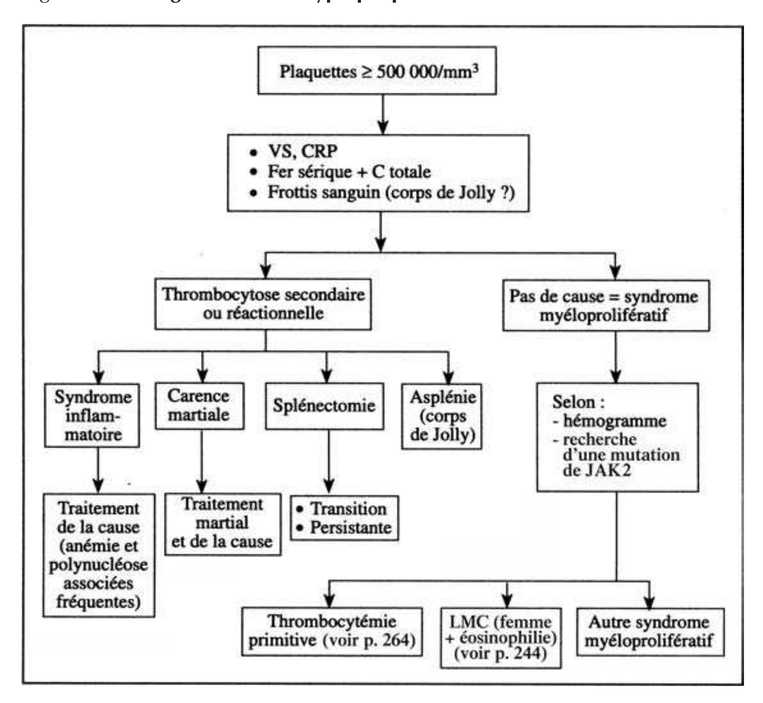
Il repose d'abord sur l'examen clinique (cicatrice abdominale) et l'interrogatoire, la recherche d'un syndrome inflammatoire (fièvre, vitesse de sédimentation, dosage de la CRP), la recherche d'une carence martiale (fer sérique et capacité totale ou ferritine), un examen de l'hémogramme (hématocrite, globules blancs, recherche de corps de Jolly sur le frottis).

Il existe une cause de thrombocytose secondaire

- Splénectomie ou asplénie (corps de Jolly).
- Syndrome inflammatoire clinique et/ou biologique.
- Carence martiale.

Le traitement de la cause de l'inflammation ou de la carence martiale va faire régresser la thrombocytose.

Figure 3-10 **Diagnostic d'une hyperplaquettose.**



Il n'existe pas de cause de thrombocytose secondaire ou réactionnelle

Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif. Il est logique de rechercher la mutation JAK2 V617F. Toutefois, comme elle n'est présente que dans 50 p. 100 des thrombocytémies primitives, son absence ne remet pas en cause le diagnostic.

La thrombocytémie primitive s'observe à tout âge. Elle s'accompagne souvent d'une hyperleucocytose modérée avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles, mais sans éosinophilie, basophilie ni myélémie. L'hématocrite est normal, ainsi que le taux d'hémoglobine. Une splénomégalie modérée peut être retrouvée.

Autre syndrome myéloprolifératif. S'il existe :

— une élévation d'hématocrite (maladie de Vaquez) ;

— une très volumineuse splénomégalie et une myélémie (leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde) ;

— une forme thrombocytémique de leucémie myéloïde chronique (recherche de la translocation 9122 et du transcrit BCR/ABL en biologie moléculaire, qui doit être systématique s'il existe une éosinophilie et/ou une basophilie). Ce syndrome rare est curieusement, plus fréquent chez la femme.

THÉRAPEUTIQUE

Sauf exception et quelle que soit l'étiologie, une hyperplaquettose justifie un traitement antiagrégant plaquettaire (Aspegic® 100 ou Kardegic® 75 ou 160).

URGENCE

Une thrombocytose > 1 000 000/mm^3 (1 000 G/l) impose **un bilan rapide**. Il en est de même s'il existe des signes cliniques qui sont habituellement à type de microthromboses, mais parfois à type d'hémorragies.

NEUTROPÉNIE

B. Varet

DÉFINITION

Les chiffres des polynucléaires neutrophiles sont très fluctuants. Les valeurs normales varient entre 1 700 et 7 500/mm^3. Les variations autour des limites inférieures de la normale sont fréquentes. Elles sont de plus, génétiquement variables. Dans la majorité de la population mondiale, on peut considérer que la limite inférieure à la normale est de 1 700/mm^3, mais il n'est pas indispensable d'envisager des explorations tant qu'ils sont supérieurs à 1 500/mm^3.

CONSÉQUENCES

Le manque de polynucléaires neutrophiles a pour conséquence les infections bactériennes et fongiques. Cependant, il y a une marge importante entre la diminution au-dessous des valeurs normales et le risque infectieux. Ce qu'il faut retenir pour l'essentiel est présenté dans le tableau 3-VI.

L'*agranulocytose* est l'absence complète de polynucléaires neutrophiles, mais en pratique le risque infectieux est presque aussi important lorsque les polynucléaires neutrophiles sont à moins de 200/mm^3. En revanche, au-dessus de 500/mm^3, le risque infectieux est quasiment nul.

En pratique, il faut considérer qu'au-dessous de 200/mm^3 le risque est aussi important, même si ce n'est pas tout à fait exact.

DIAGNOSTIC (figure 3-11)

Agranulocytose

Il s'agit d'une urgence (*voir* p. 8).

Neutropénie profonde (< 800/mm^3)

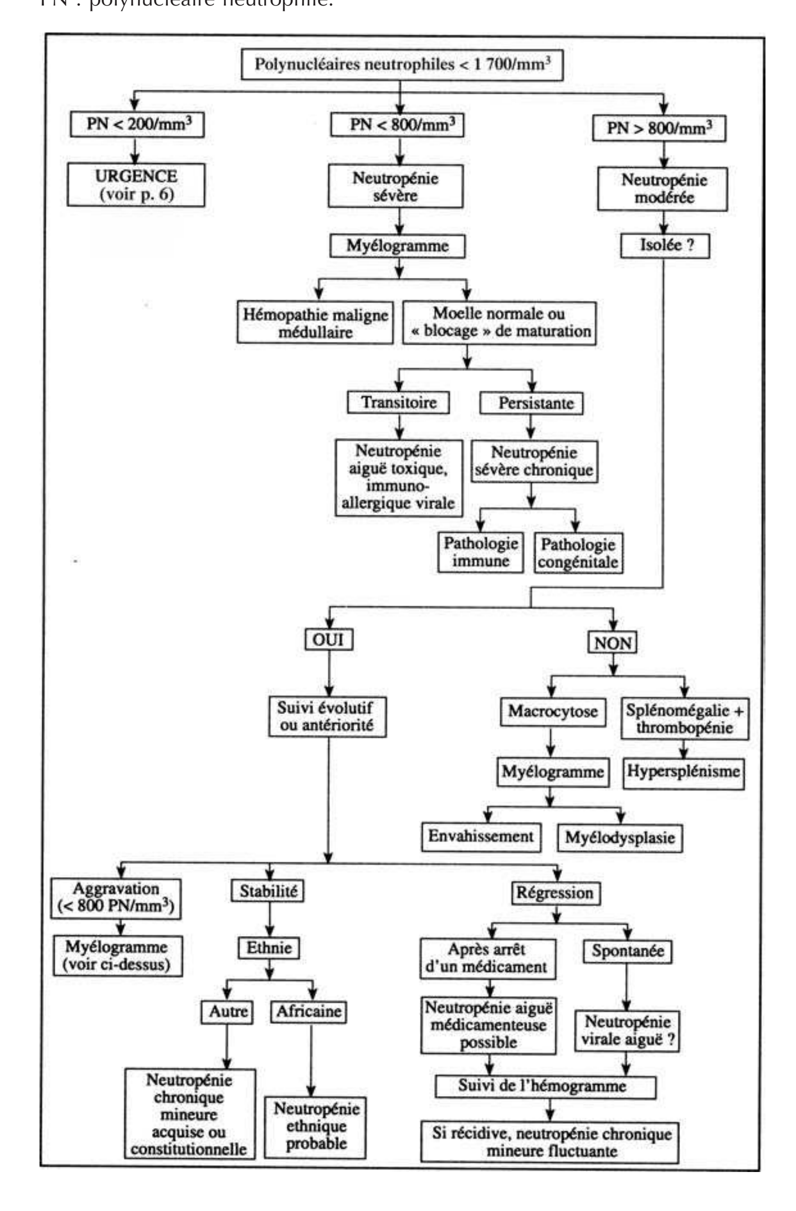
Même si les autres lignées sont normales, il faut contrôler le myélogramme. Il est rare qu'une aplasie médullaire débute par une neutropénie isolée. En revanche, une leucémie aiguë, une dysmyélopoïèse peuvent se révéler de cette façon. Le myélogramme en permettra le diagnostic.

Tableau 3-VI **Risque infectieux et neutropénie.**

Polynucléaires neutrophiles	Degré	Risque infectieux
Entre 800 et 1 700/mm^3	Neutropénie modérée	Nul
Entre 500 et 800/mm^3	Neutropénie sévère	Très faible, si fonctions normales
Entre 200 et 500/mm^3	Neutropénie profonde	Risque infectieux bactérien faible Risque infectieux fongique majoré
Moins de 200/mm^3	Agranulocytose*	Majeur, bactérien et fongique

* Au sens strict signifie absence complète de polynucléaires neutrophiles.

Figure 3-11 **Diagnostic d'une neutropénie chez l'adulte.**
PN : polynucléaire neutrophile.



• *Si le myélogramme montre une moelle d'aspect normal ou un aspect d'arrêt de la maturation* (blocage), le diagnostic est différent selon l'évolution de la neutropénie.
• *Si la neutropénie régresse*, c'est qu'il s'agissait d'une neutropénie aiguë d'origine toxique, médicamenteuse, ou virale.
• *Si la neutropénie est persistante*, problème rare, il peut s'agir d'une pathologie immune, d'un syndrome de Felty (polyarthrite + neutropénie), d'un syndrome de grands lymphocytes à grains avec en cytométrie de flux un excès de cellules CD8 et éventuellement un clone T en biologie moléculaire ou d'une neutropénie immunologique pouvant précéder de plusieurs années l'apparition d'une autre pathologie comme une polyarthrite.

Neutropénie modérée (> 800/mm^3)

Il faut s'assurer qu'elle est isolée.

Si la neutropénie s'accompagne d'une macrocytose, même modérée, il faut contrôler le myélogramme. Il y a une forte probabilité qu'il s'agisse d'une pathologie médullaire débutante (leucémie aiguë myéloïde, dysmyélopoïèse).

Si la neutropénie s'accompagne d'une splénomégalie et/ou d'une thrombocytopénie, il s'agit probablement d'un tableau d'hypersplénisme.

Si la neutropénie est complètement isolée, l'essentiel est l'évolution que l'on peut connaître soit au vu d'hémogrammes antérieurs, soit en surveillant l'hémogramme à un rythme raisonnable (tous les quinze jours à trois semaines). Trois possibilités sont alors à envisager.
• *La neutropénie régresse*. Il peut s'agir, en fonction du contexte, d'une neutropénie aiguë possiblement médicamenteuse ou d'une neutropénie aiguë possiblement virale. Il faut toutefois s'assurer que la neutropénie ne réapparaît pas après sa régression. Il peut alors en effet s'agir d'une neutropénie chronique mineure fluctuante.
• *Le chiffre des polynucléaires neutrophiles reste sensiblement stable* entre 800 et 1 700/mm^3. Le diagnostic aura pu d'emblée être orienté en fonction de l'origine ethnique. On sait en effet que **chez les sujets d'origine africaine, où qu'ils vivent dans le monde (et par conséquent pour des raisons génétiques), les chiffres de polynucléaires neutrophiles sont physiologiquement plus bas que dans les autres ethnies, notamment européennes**. Ce diagnostic ne doit toutefois pas être porté à l'excès, et il n'est à retenir que devant une neutropénie chronique. Ces sujets ne présentent aucun risque infectieux. En dehors de cette circonstance particulière, l'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une neutropénie chronique mineure qui peut être acquise (hémogrammes antérieurs normaux) ou constitutionnelle. Aucun traitement n'est justifié et une fois le diagnostic établi l'hémogramme

n'est pas à surveiller plus souvent qu'une fois par an. Un *clone T CD8 en cytométrie de flux ou en biologie moléculaire avec ou sans excès de grands lymphocytes à grains* peut être retrouvé. Cela n'a aucune conséquence pratique, la surveillance annuelle de l'hémogramme étant tout à fait suffisante en l'absence d'autres manifestations cliniques.

• *La neutropénie s'aggrave*. Il faut alors contrôler le myélogramme, l'hypothèse à craindre étant celle d'une hémopathie maligne médullaire.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 157.

POLYNUCLÉOSE NEUTROPHILE

B. Varet

DÉFINITION

Le chiffre des polynucléaires neutrophiles est de plus de 7 500/mm^3.

PROBLÈMES TECHNIQUES

La seule cause d'erreur est le fait des cryoglobulinémies importantes.

CONSÉQUENCES

Il n'existe aucune conséquence à une hyperleucocytose, sauf pour des chiffres de plusieurs centaines de milliers par mm^3 que l'on observe seulement dans la leucémie myéloïde chronique.

DIAGNOSTIC

Il est souvent évident. Il est rare qu'il débouche sur une pathologie hématologique primitive.

Polynucléose associée à une pathologie évidente

La polynucléose neutrophile est un symptôme habituel de toute infection bactérienne et des syndromes inflammatoires chroniques, ainsi que des nécroses tissulaires aiguës (infarctus du myocarde). C'est généralement par le biais d'une inflammation qu'elle accompagne les tumeurs malignes.

L'hyperleucocytose fait aussi partie du tableau de la plupart des syndromes myéloprolifératifs sans myélémie (maladie de Vaquez, thrombocytémie primitive) ou avec myélémie (leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde) et peut en être le premier symptôme.

Polynucléose isolée (figure 3-12)

Il faut rechercher :

— une cause évidente mais souvent méconnue, physiologique (grossesse où il existe une polynucléose neutrophile modérée au cours des derniers mois), ou thérapeutique (corticoïdes, lithium) ;

— par des avis spécialisés, des explorations bactériologiques ou radiologiques, une infection latente dentaire (++), ORL, urinaire, gynécologique. Il faut aussi penser aux infections cutanées dans certaines professions (poissonnier par exemple) ;

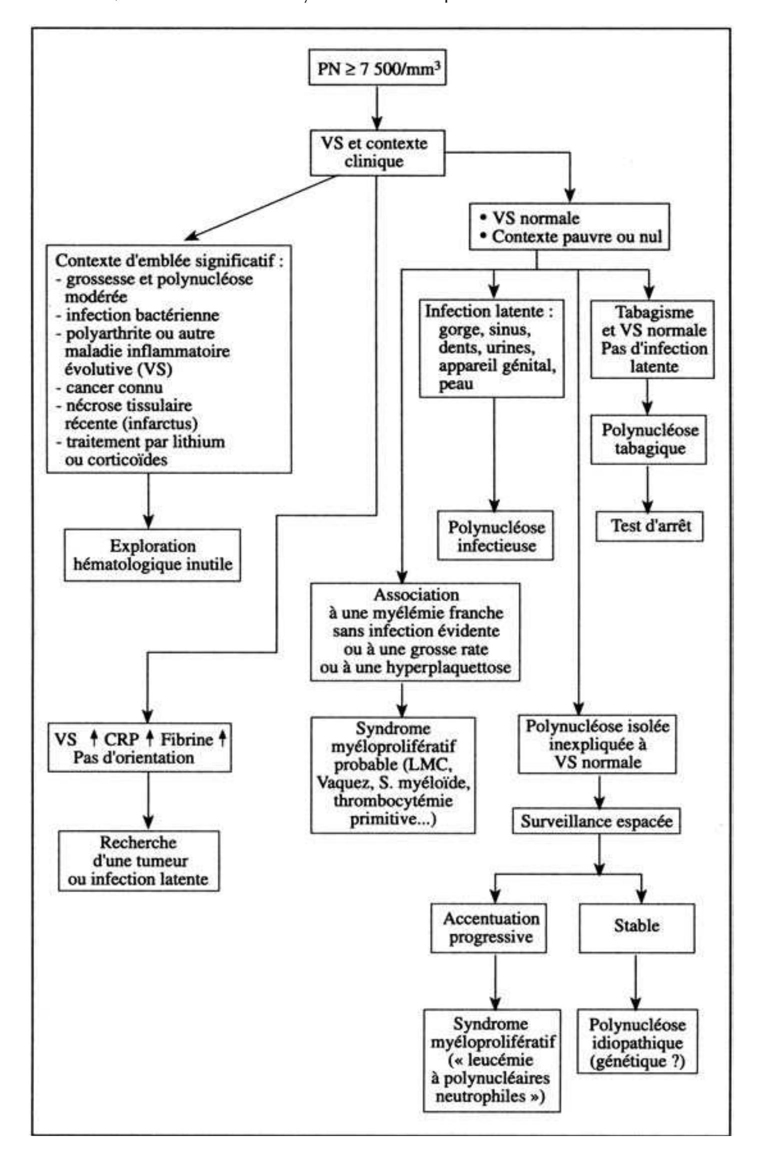
— s'il existe un syndrome inflammatoire sans cause évidente, une tumeur maligne ou une infection profonde ;

— le tabagisme est une cause maintenant classique d'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. Celle-ci s'observe pour des consommations de tabac habituellement supérieures à 15 cigarettes par jour. Seule la régression, après arrêt, permet d'affirmer la relation étiologique et il faut attendre plusieurs semaines pour observer la décroissance des polynucléaires neutrophiles. Informer le patient d'une relation statistiquement démontrée entre hyperleucocytose et risque vasculaire chez le fumeur est un argument utile pour tenter de le convaincre d'arrêter le tabac.

Polynucléose isolée avec vitesse de sédimentation normale sans aucune étiologie

C'est une situation rare. Des polynucléoses neutrophiles familiales bénignes ont été rapportées. La surveillance espacée (annuelle) est justifiée. La leucémie à polynucléaires neutrophiles est exceptionnelle avec une hyperleucocytose croissante et généralement une splénomégalie. La recherche d'une mutation acquise oncogénique (BCR/ABL, JAK2) justifiée devant une polynucléose croissante inexpliquée et isolée, pourra parfois permettre de la rattacher à coup sûr à un syndrome myéloprolifératif.

Figure 3-12 **Diagnostic d'une polynucléose neutrophile.**
PN : polynucléaire neutrophile, VS : vitesse de sédimentation, CRP : protéine C réactive, LMC : leucémie myéloïde chronique.



BICYTOPÉNIE

B. Varet

DÉFINITION

Diminution du nombre des cellules sanguines de deux des trois principales lignées myéloïdes.

PROBLÈMES TECHNIQUES

Aucun.

CONSÉQUENCES

Elles sont variables selon le degré de l'atteinte de chaque lignée.

DIAGNOSTIC (figure 3-13)

Association lymphopénie + neutropénie ou lymphopénie + thrombocytopénie. Il faut penser à l'infection par le VIH, à un stade avancé du fait de la lymphopénie.

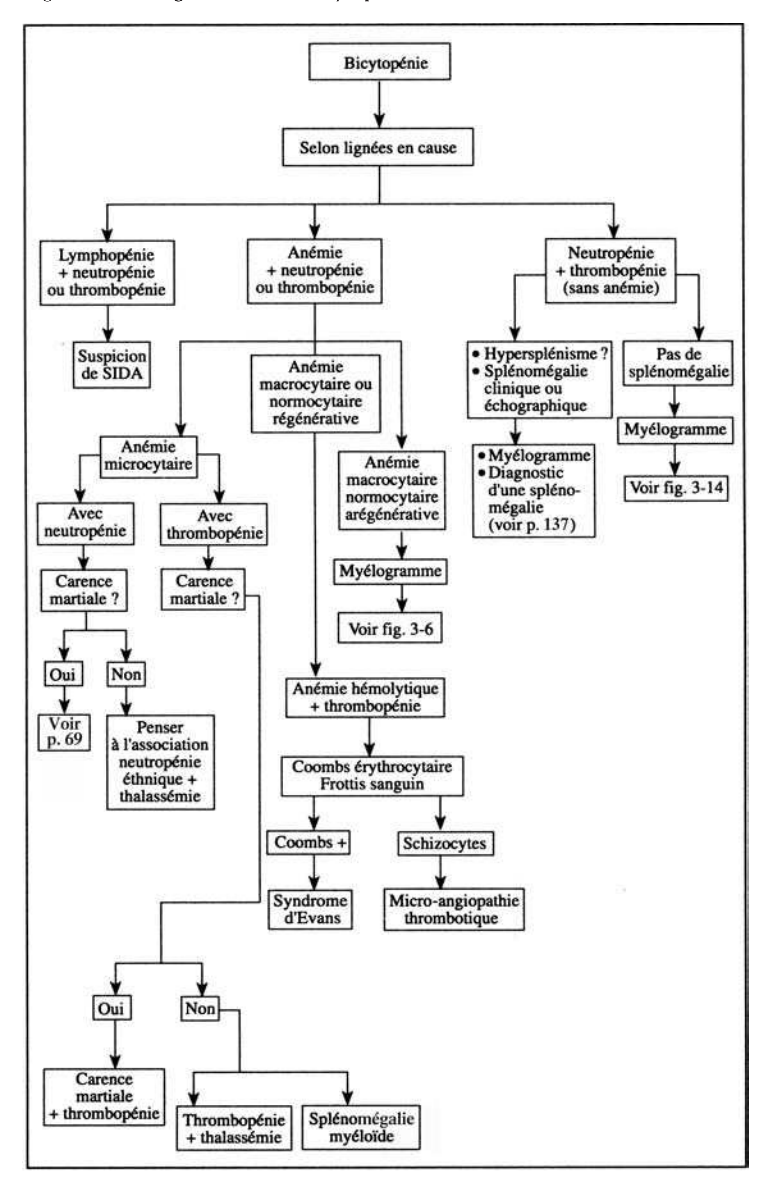
Association neutropénie + thrombocytopénie. Cette association est évocatrice d'un hypersplénisme et doit fait rechercher une splénomégalie par l'examen clinique et en cas de doute par l'échographie. S'il ne s'agit pas d'une cirrhose, le myélogramme est nécessaire au diagnostic. Si le myélogramme est normal, c'est le diagnostic d'une splénomégalie (*voir* p. 137).

Neutropénie ou thrombocytopénie avec anémie non microcytaire arégénérative. Un myélogramme est nécessaire (*voir* p. 87).

Anémie microcytaire avec thrombocytopénie. Il faut contrôler le myélogramme, en raison de la thrombocytopénie, et faire un bilan martial en raison de la microcytose. L'hypothèse n° 1 est celle d'une carence martiale associée à la thrombocytopénie et probablement conséquence d'hémorragies antérieures dues à la thrombocytopénie.

Anémie microcytaire par carence martiale avec neutropénie. La neutropénie peut être secondaire à la carence martiale. Elle régresse alors avec le traitement.

Figure 3-13 **Diagnostic d'une bicytopénie.**



Thrombocytopénie associée à une anémie régénérative et hémolytique. Il peut s'agir :

— d'un syndrome d'Evans (test de Coombs direct érythrocytaire positif) ;

— d'une « micro-angiopathie thrombotique » : recherche de schizocytes (*voir* p. 32).

PANCYTOPÉNIE

B. Varet

DÉFINITION

Diminution simultanée du nombre des cellules sanguines des trois principales lignées myéloïdes (globules rouges, polynucléaire neutrophiles, plaquettes).

PROBLÈMES TECHNIQUES

Il n'y en pas sauf prélèvement incorrect (sur cathéter).

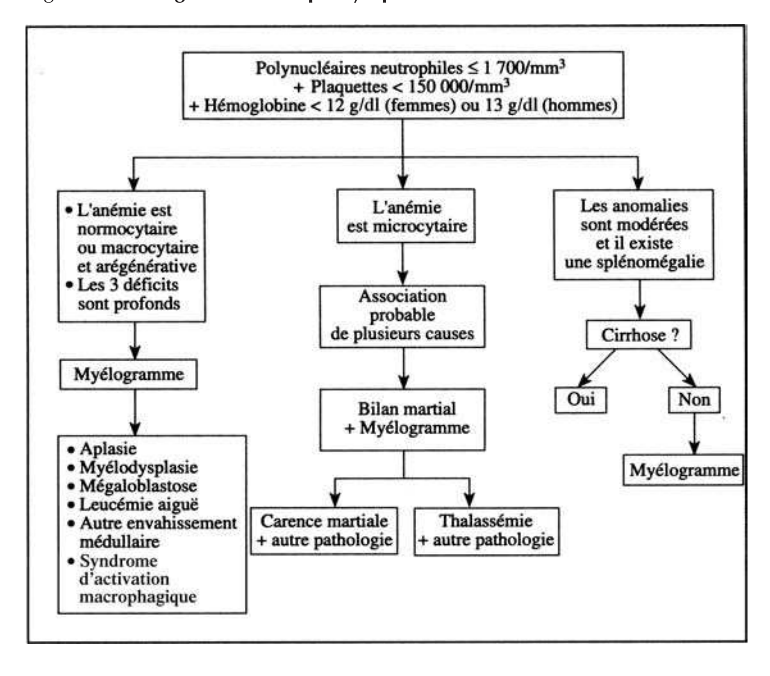
CONSÉQUENCES

Elles dépendent de la gravité de chaque cytopénie. Le tableau est d'autant plus grave qu'il y a plusieurs cytopénies profondes.

DIAGNOSTIC (figure 3-14)

Il s'agit a priori d'une insuffisance médullaire globale ce qui implique le contrôle du myélogramme et une vraisemblable prise en charge en milieu spécialisé pour aplasie médullaire, leucémie, dysmyélopoïèse, envahissement médullaire autre…

Figure 3-14 **Diagnostic d'une pancytopénie.**



Dans quelques cas, cependant, il peut s'agir d'autres pathologies :

— *si l'anémie est microcytaire*, il est rare qu'elle soit la conséquence d'une pathologie maligne et l'association de plusieurs mécanismes est alors à envisager. Le contrôle du myélogramme est néanmoins nécessaire ;

— *si la pancytopénie est modérée*, notamment l'anémie, et qu'il existe une splénomégalie, il faut penser à l'hypersplénisme notamment d'une cirrhose, mais il peut s'agir aussi d'une hémopathie maligne dont la splénomégalie fait partie.

MYÉLÉMIE OU PRÉSENCE DE CELLULES ANORMALES DANS LE SANG

B. Varet

DÉFINITION

Présence à l'hémogramme soit de cellules normales de la moelle habituellement non présentes dans le sang (précurseurs de la lignée granuleuse, érythroblastes), soit de cellules anormales, lymphoïdes ou non.

PROBLÈMES TECHNIQUES

Il n'y en pas si le laboratoire est de qualité.

CONSÉQUENCES

Il n'y a pas de conséquence propre d'une myélémie ou de cellules anormales dans le sang sauf si le chiffre est très élevé ou s'il s'agit de cellules monocytaires ou blastiques (*voir* p. 25).

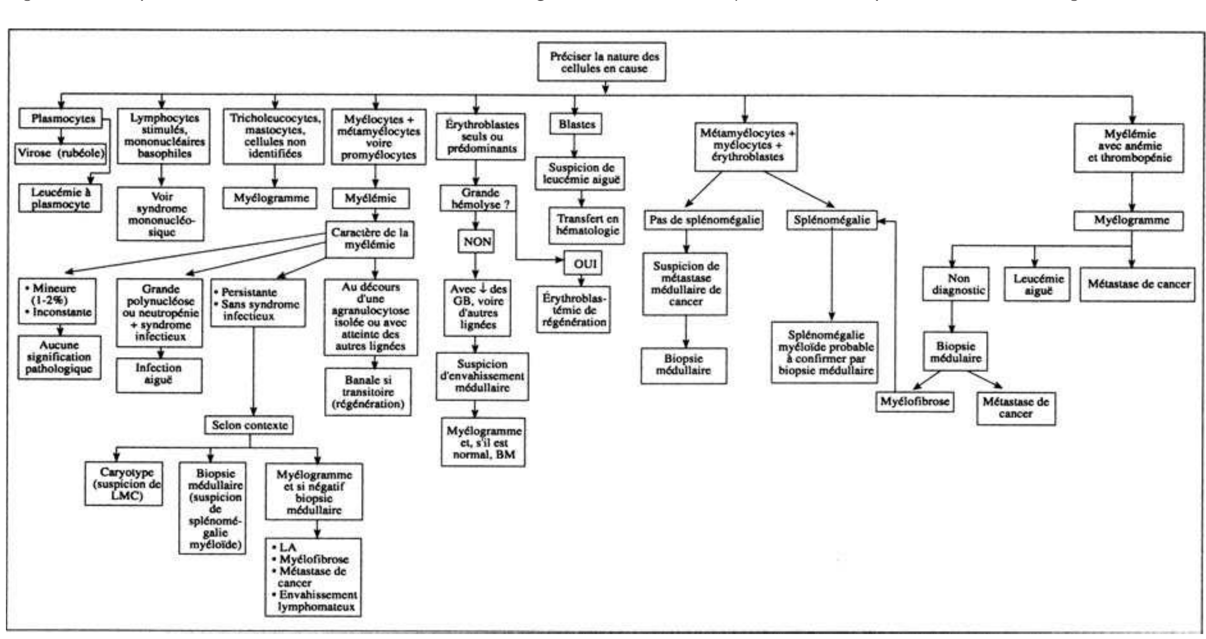
DIAGNOSTIC (figure 3-15)

Le problème est complètement différent selon l'anomalie. On peut distinguer les situations ci-dessous.

Les cellules anormales sont lymphoïdes. En cas de *lymphocytes stimulés ou de grands mononucléaires basophiles*, il s'agit d'un syndrome mononucléosique (*voir* p. 117). Si le laboratoire décrit des *plasmocytes*, il peut s'agir d'une virose (rubéole), mais aussi d'un myélome avec passage de plasmocytes dans le sang ou d'une leucémie à plasmocytes. Enfin, en cas de *lymphocytes anormaux*, c'est l'immunophénotypage qui va généralement éclairer le diagnostic (*voir* Diagnostic d'une hyperlymphocytose).

Les cellules anormales sont des « blastes ». Le laboratoire peut parler de « cellules indifférenciées », « blastes », « leucoblastes », « hémoblastes », « myéloblastes », « lymphoblastes ». Dans tous les

Figure 3-15 **Myélémie ou cellules anormales dans le sang.** LMC : leucémie myéloïde chronique, LA : leucémie aiguë.



cas, l'hypothèse n° 1 est celle d'une leucémie aiguë, même s'il n'y a pas de cytopénie. Il faut s'assurer que le laboratoire n'a pas décrit sous ce terme une myélémie. Le myélogramme, a priori plutôt en milieu spécialisé, s'impose après vérification d'un deuxième hémogramme.

Les cellules circulantes sont anormales, mais ne sont pas des blastes. Il peut s'agir de tricholeucocytes, de mastocytes, d'autres cellules plus ou moins identifiées. Un myélogramme, a priori en milieu spécialisé, est nécessaire pour préciser le diagnostic.

Les cellules circulantes sont des érythroblastes seulement (appelées aussi hématies nucléées). Il faut d'abord penser à une hémolyse aiguë et, si cette hypothèse est écartée, à une pathologie maligne médullaire que le myélogramme précisera.

Il s'agit d'une myélémie (présence de myélocytes, de métamyélocytes, parfois de quelques promyélocytes dans le sang). Le passage de 1 à 2 p. 100 de myélocytes et métamyélocytes n'est pas nécessairement pathologique si cette constatation est transitoire. Si elle est signalée à plusieurs reprises, une exploration est nécessaire.

• Une *myélémie modérée* est fréquente en phase de réparation d'une insuffisance médullaire comportant une agranulocytose. Cette myélémie est transitoire. S'il existe un syndrome infectieux et une hyperleucocytose ou une neutropénie, il faut penser à une infection aiguë notamment pulmonaire ou intrapéritonéale.

• Si la *myélémie est persistante*, il s'agit certainement d'une pathologie maligne. Selon le contexte on évoquera :

— une leucémie myéloïde chronique (hyperleucocytose importante avec splénomégalie) ce qui conduit à une étude du caryotype, une splénomégalie myéloïde (volumineuse splénomégalie, hématies en larmes) ce qui conduit en première intention au contrôle de la biopsie médullaire ou d'autres syndromes myéloprolifératifs ;

— si l'hyperleucocytose est modérée, qu'il n'y a pas d'anomalie morphologique des hématies et une cytopénie, il peut s'agir d'une leucémie aiguë, d'une métastase de cancer, d'un envahissement médullaire par un lymphome, d'une myélofibrose. Il faut, pour trancher entre ces hypothèses, contrôler le myélogramme et, s'il n'y a pas de diagnostic, la biopsie médullaire.

SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE

B. Varet

DÉFINITION

Le syndrome mononucléosique au sens strict est caractérisé par la présence dans le sang de grands lymphocytes hyperbasophiles (au cytoplasme bleu sur le frottis). Contrairement à une confusion fréquente, il ne s'agit pas de monocytes, mais de lymphocytes stimulés.

On assimile souvent au syndrome mononucléosique la présence dans le sang de cellules lymphoïdes hyperbasophiles moins typiques, qu'il s'agisse de lymphocytes basophiles ou de plasmocytes.

PROBLÈMES TECHNIQUES

Dans un laboratoire peu entraîné, une confusion est possible avec des blastes de leucémies aiguës.

CONSÉQUENCES

Le syndrome mononucléosique par lui-même n'a aucune conséquence particulière.

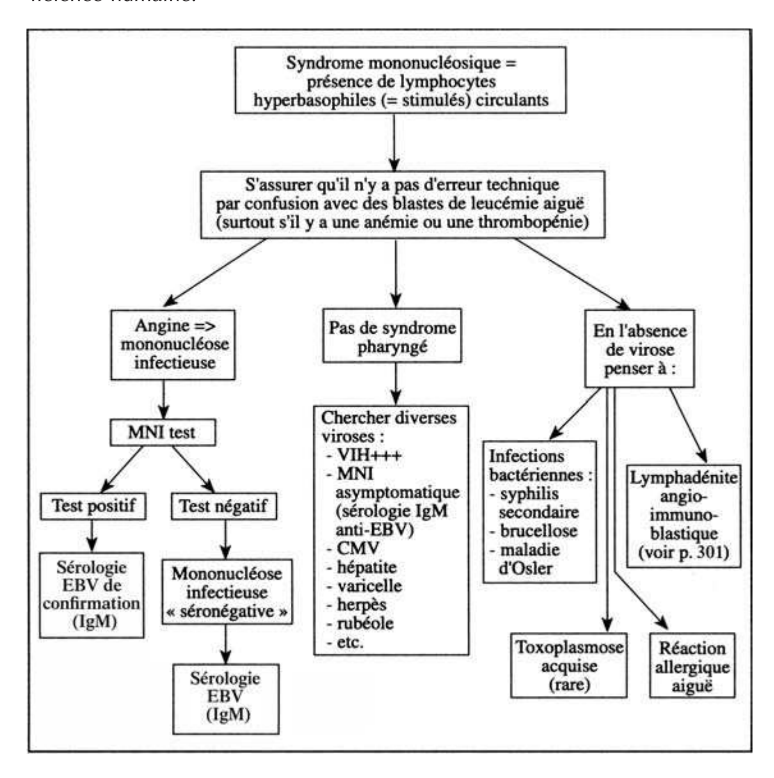
DIAGNOSTIC (figure 3-16)

La majorité des syndromes mononucléosiques, typiques et au sens large, résultent d'une infection virale et correspondent donc à une pathologie bénigne.

Mononucléose infectieuse

C'est le diagnostic le plus fréquent devant un syndrome mononucléosique typique. Les lymphocytes stimulés sont des lymphocytes T activés réagissant contre les antigènes du virus EB présentés par

Figure 3-16 **Diagnostic d'un syndrome mononucléosique.**
EBV : Epstein-Barr virus, CMV : cytomégalovirus, VIH : virus de l'immunodéficience humaine.



les lymphocytes B. Le diagnostic peut être affirmé dès lors que le syndrome mononucléosique s'accompagne d'un syndrome clinique typique associant une angine avec dysphagie, des adénopathies surtout cervicales, de la fièvre et éventuellement d'autres symptômes (splénomégalie, éruptions cutanées, ictère…).

Le MNI test (réalisé sur le plasma du prélèvement de l'hémogramme) est un test de dépistage (= très sensible). S'il est positif, il est nécessaire de le contrôler par la réaction plus spécifique de Paul-Bunnell-Davidsohn dont la positivité confirme le diagnostic de mononucléose infectieuse typique. Si le MNI test est négatif (ou s'il est positif, mais que le test de Paul-Bunnell-Davidsohn est négatif), il s'agit d'une mononucléose infectieuse « séronégative ». En fait, ces

tests « historiques » témoignent indirectement du désordre immunitaire qui accompagne la maladie.

En pratique, la **sérologie EBV** étant maintenant passée en routine, c'est l'examen demandé le plus souvent en première intention : la présence d'IgM anti-VCA permet d'affirmer le diagnostic de mononucléose infectieuse (primo-infection EBV), et ce quel que soit le résultat du MNI Test.

La mononucléose infectieuse est souvent extrêmement asthéniante et, le diagnostic prouvé, une corticothérapie brève peut être instituée.

Autres causes virales

Elles sont fréquentes, mais donnent un tableau biologique généralement moins franc.

Il peut s'agir :

— d'une primo-infection par le VIH (la sérologie peut être encore négative, la charge virale doit alors être mesurée) ;

— d'une infection à cytomégalovirus, surtout chez le patient immunodéprimé ;

— d'infections virales très diverses où l'on observe alors souvent à côté des lymphocytes basophiles, des plasmocytes. À la différence de la mononucléose infectieuse, il n'y a généralement pas d'hyperleucocytose. Les hypothèses les moins rares sont l'hépatite, la rubéole (avec une plasmocytose prédominante), la varicelle, la primo-infection herpétique.

Autres étiologies

• La toxoplasmose est classique mais très rarement en cause.
• Les infections bactériennes ont été décrites mais sont rarement rencontrées (brucellose, syphilis secondaire, maladie d'Osler).
• Les allergies notamment médicamenteuses peuvent entraîner de grands syndromes mononucléosiques avec hyperleucocytose, parfois confondus avec une leucémie aiguë.
• À titre exceptionnel, le lymphome T angio-immunoblastique (*voir* p. 309) est accompagnée d'un syndrome mononucléosique.

HYPERLYMPHOCYTOSE

B. Varet

DÉFINITION

Présence d'un taux excessif de lymphocytes sur l'hémogramme : 4 500/mm^3 ou plus chez un adulte. Cette hyperlymphocytose est faite de lymphocytes matures non hyperbasophiles (figure 3-17).

PROBLÈMES TECHNIQUES

Les erreurs ne sont pas exceptionnelles :
— confusion avec un syndrome mononucléosique ;
— surtout, confusion de petits blastes de leucémie aiguë lymphoblastique avec des lymphocytes.

CONSÉQUENCES

Les hyperlymphocytoses même importantes n'ont habituellement pas de conséquence. La viscosité sanguine n'est augmentée que pour des chiffres supérieurs à 500 000/mm^3.

DIAGNOSTIC POSITIF

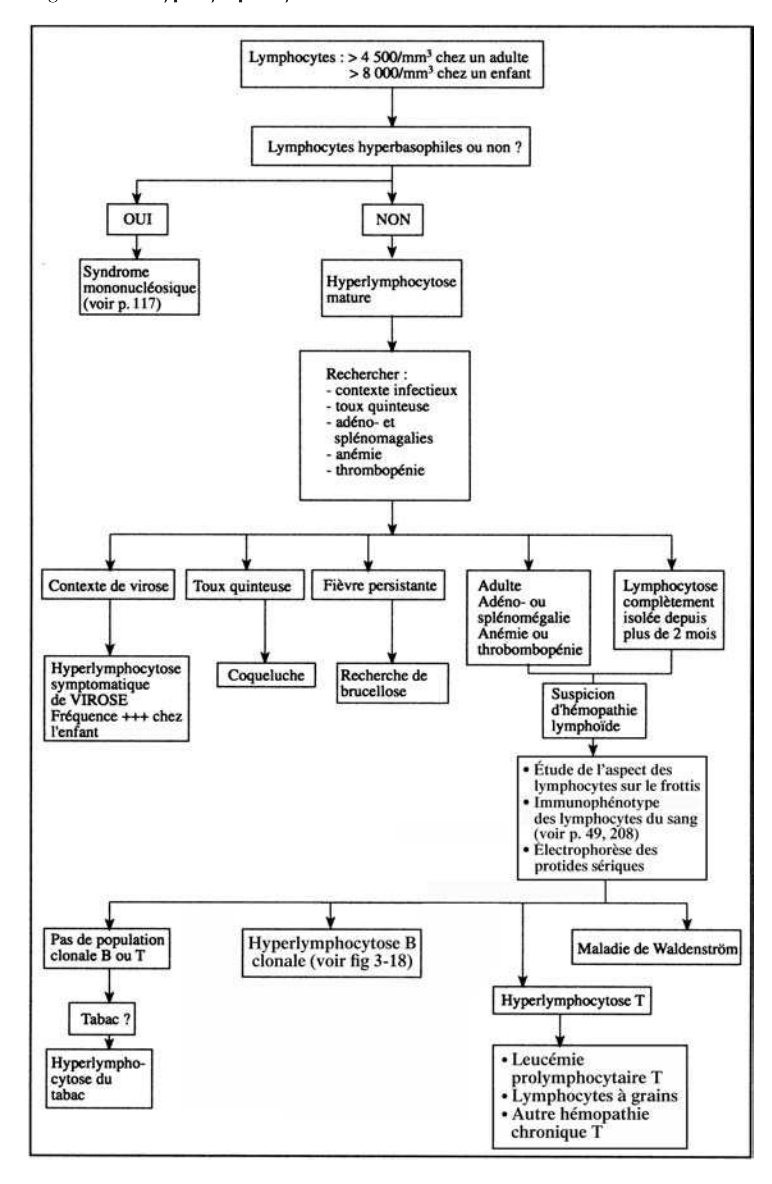
Une lymphocytose physiologique supérieure à celle de l'adulte est observée chez l'enfant jusqu'à 8 000/mm^3 dans les deux premières années et à un moindre degré jusqu'à 8 à 10 ans.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Pathologie infectieuse

C'est la première cause chez l'enfant.
• Les deux principales étiologies de grandes hyperlymphocytoses infectieuses sont la coqueluche et la maladie de Carl Smith observée

Figure 3-17 **Hyperlymphocytose.**



chez le petit enfant par petites épidémies. Cette maladie est pratiquement asymptomatique en dehors d'un éventuel syndrome fébrile et de rashs cutanés. Il n'y a pas d'adénopathie. L'étiologie en reste inconnue.

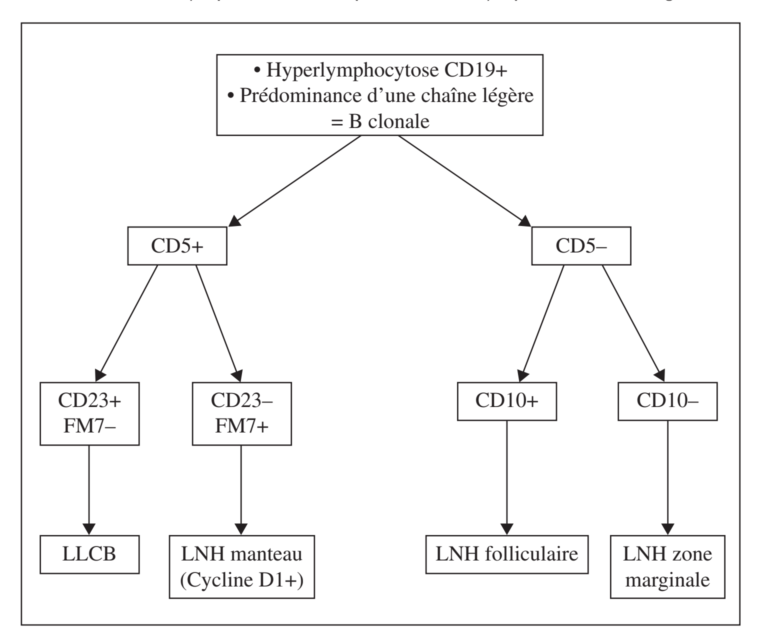
• On décrit des hyperlymphocytoses modérées au cours de :
— la brucellose ;
— diverses infections virales (rougeole, oreillons, hépatite, rubéole, ces deux dernières donnant plutôt une plasmocytose).

Lymphocytoses chroniques des hémopathies malignes

• Elles n'existent pas chez l'enfant, et sont très rares avant 30 ans.
• En pratique, une lymphocytose persistant plus de deux mois a toutes les chances de correspondre à une hémopathie lymphoïde chronique. Il s'agit essentiellement de la leucémie lymphoïde chronique B (*voir* p. 207) où la lymphocytose est souvent isolée sans aucun signe clinique, ou plus rarement la maladie de Waldenström où il n'y a souvent pas d'hyperlymphocytose ou de passage de cellules lymphoplasmocytaires mais où la vitesse de sédimentation est toujours très accélérée. Il peut s'agir d'autres hémopathies B leucémiques habituellement (leucémie prolymphocytaire B) ou plus rarement (leucémie à tricholeucocytes) ou de lymphomes leucémisés (folliculaires, manteau, zone marginale). La morphologie et surtout l'immunophénotype vont les différencier (figure 3-18). Il peut s'agir d'hémopathies lymphoïdes chroniques T (leucémie « prolymphocytaire T »), hyperlymphocytose CD8 généralement avec des grands lymphocytes à grains en excès.

À signaler : l'hyperlymphocytose B polyclonale des fumeurs avec lymphocytes parfois binucléés, observée surtout chez la femme, dont le diagnostic repose sur l'immunophénotypage devant un tableau compatible avec une leucémie lymphoïde chronique.

Figure 3-18 **Diagnostic schématique d'une hyperlymphocytose B.** LLCB : leucémie lymphoïde chronique B, LNH : lymphome non hodgkinien.



MONOCYTOSE

B. Varet

DÉFINITION

Présence dans le sang de plus 1 000 monocytes/mm^3. En pratique, seules sont à retenir les monocytoses retrouvées à au moins deux hémogrammes successifs.

PROBLÈMES TECHNIQUES

Ils sont cytologiques :
— confusion entre monocytes et métamyélocytes d'une myélémie ;
— confusion de monocytes avec des blastes monocytoïdes de certaines leucémies aiguës.

Ne pas confondre monocytose et mononucléose

CONSÉQUENCES

Aucune si la monocytose est modérée. En cas de leucémie aiguë avec augmentation rapide de la monocytose, il y a un risque de syndrome d'hyperviscosité. **La prise en charge rapide en milieu spécialisé s'impose si la monocytose évolue rapidement et dépasse 20 000/mm^3** (*voir* p. 189-190).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE (figure 3-19)

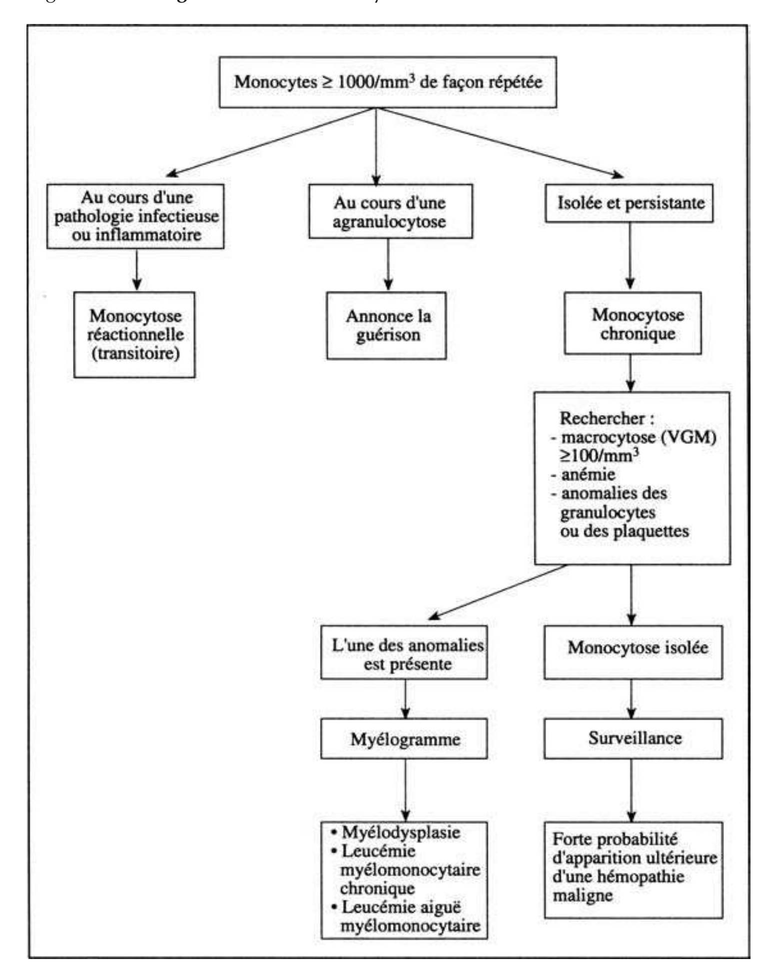
Monocytoses transitoires

Elles sont assez fréquentes et se rencontrent :
— au cours de maladies bactériennes, virales ou parasitaires en général juste avant l'apparition d'une polynucléose neutrophile ;
— au cours de syndromes inflammatoires ;
— à la phase de réparation des agranulocytoses.

Monocytose chronique

Il s'agit pratiquement toujours d'hémopathies malignes :
— leucémie myélomonocytaire chronique où la monocytose est généralement associée à une myélémie discrète retrouvée à l'examen du frottis au microscope ;
— myélodysplasie où la monocytose peut être observée (anémie réfractaire, anémie réfractaire sidéroblastique, anémie réfractaire avec excès de blastes) ;
— leucémie aiguë myélomonocytaire (M4) caractérisée par la présence dans le sang de blastes monocytoïdes et dans la moelle d'une prédominance de myéloblastes ou plus rarement monocytaire « mature » (M5b). C'est dans la leucémie aiguë qu'il faut particulièrement se méfier du risque de syndrome de leucostase (*voir* p. 125).

Figure 3-19 **Diagnostic d'une monocytose.**



HYPERÉOSINOPHILIE

B. Varet

DÉFINITION

Présence sur l'hémogramme d'un taux de polynucléaires éosinophiles supérieur à 500/mm^3.

PROBLÈMES TECHNIQUES

Les polynucléaires éosinophiles sont particulièrement faciles à identifier et ne peuvent pas être confondus avec d'autres cellules.

CONSÉQUENCES

L'hyperéosinophilie chronique, quelle qu'en soit la cause, peut être responsable des lésions tissulaires par toxicité des enzymes protéolytiques et des protéines spécifiques des grains de cellules. Les manifestations peuvent être cardiaques, cutanées, neurologiques, pulmonaires… Elles s'observent surtout au-delà de 1 500 polynucléaires éosinophiles/mm^3.

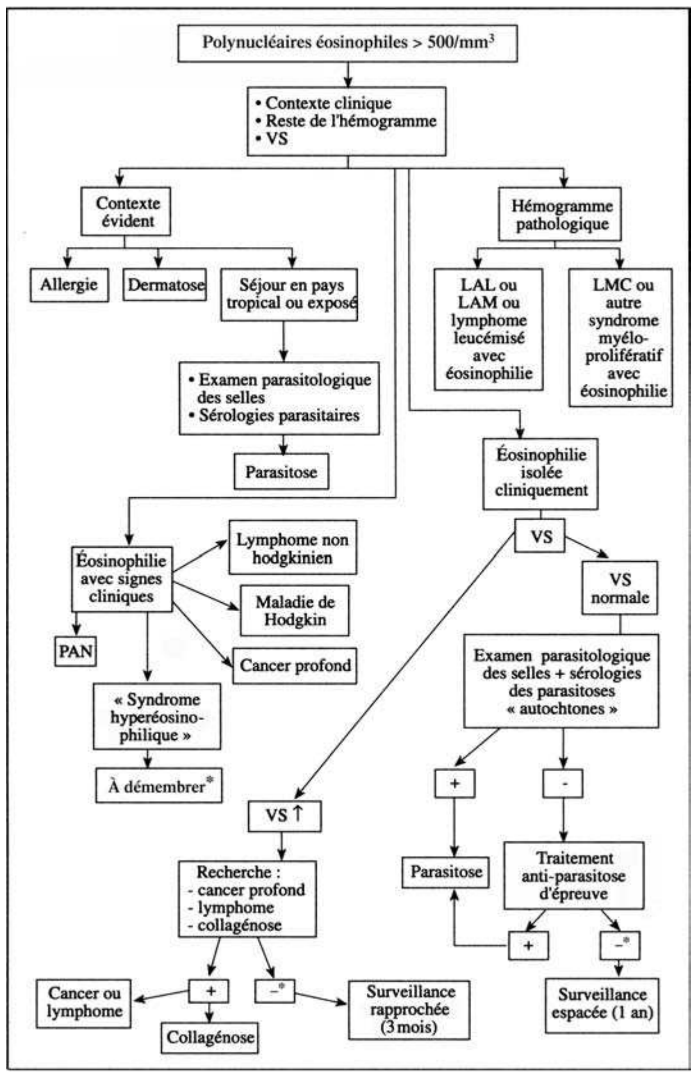
DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE (figure 3-20)

Il est essentiellement orienté par le contexte clinique et la vitesse de sédimentation.

Contexte clinique d'emblée évocateur

- Il existe une maladie allergique en poussées et souvent antérieurement connue (asthme, eczéma…).
- Il existe une dermatose prurigineuse, qui peut entraîner une hyperéosinophilie même si elle n'est pas allergique.
- Il existe une forte suspicion d'infection parasitaire due à un séjour en pays tropical ou en zone de parasitose connue (Afrique [filariose,

Figure 3-20 **Diagnostic d'une hyperéosinophilie.** LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LAM : leucémie aiguë myéloïde, LMC : leucémie myéloïde chronique, PAN : périarthrite noueuse, VS : vitesse de sédimentation.



* Recherche moléculaire du transcrit FIP1L1-PDGFRα.

ankylostomiase, bilharziose], Antilles [ankylostomiase, bilharziose], Asie [bilharziose, anguillulose], Amérique du Nord [trichinose]), ou la notion d'émission de parasites dans les selles est retrouvée à l'interrogatoire. Les recherches de parasites dans les selles et les sérologies permettront le diagnostic formel.

Éosinophilie s'accompagnant de signes cliniques

Il peut s'agir d'une altération de l'état général, de fièvre, de manifestations viscérales diverses. La vitesse de sédimentation est habituellement accélérée. Il faut penser :

— à une collagénose (périartérite noueuse) ;

▶ — à une pathologie maligne à rechercher par des explorations radiologiques s'il n'y a pas de signe clinique d'orientation (maladie de Hodgkin, cancer, notamment poumons, foie, pancréas).

Les signes cliniques peuvent être la conséquence de l'hyperéosinophilie : endocardite (endocardite fibroblastique), signes cutanés, signes neurologiques. La difficulté dans ce cas est de savoir s'il s'agit d'un « syndrome hyperéosinophilique » à type de « collagénose » ou d'une hyperéosinophilie associée à certaines formes de leucémies aiguës lymphoblastiques ou de lymphomes surtout T, ou encore d'un syndrome myéloprolifératif chronique. La recherche de remaniements des gènes d'immunoglobulines ou du récepteur T oriente vers une éosinophilie « immunologique ». L'existence d'anomalies cytogénétiques myéloïdes est un des rares éléments formels en faveur du diagnostic de syndrome myéloprolifératif. Il s'agit de pathologies rares dans lesquelles se sont spécialisés un petit nombre de services de médecine interne et d'hématologie.

Récemment, a été mise en évidence une translocation non décelable en cytogénétique (FIP1L1/PDGFRα) qui active un récepteur à tyrosine kinase (celui du PDGF). L'imatinib (Glivec®) est spectaculairement efficace. La recherche moléculaire de cette translocation doit donc être maintenant systématique devant un syndrome hyperéosinophilie inexpliqué.

Hyperéosinophilies cliniquement isolées

Les hyperéosinophilies isolées avec syndrome inflammatoire (VS accélérée). Dans ce cas il faut s'acharner à retrouver une cause sous-jacente notamment maligne. En cas de négativité de cette enquête, il faut assurer une surveillance rapprochée.

Les hyperéosinophilies avec vitesse de sédimentation normale sont beaucoup plus fréquentes. L'expérience montre que, dans la

majorité des cas, elles restent idiopathiques et le plus souvent stables. Il faut :

— rechercher systématiquement une parasitose ;

— si la recherche est négative, ce qui est habituellement le cas chez un Européen n'ayant pas voyagé, recommander un traitement d'épreuve par un anti-helminthe polyvalent (albendazole [Zentel®]). Si l'hyperéosinophilie disparaît après ce traitement, c'est qu'elle était probablement d'origine parasitaire. Si elle persiste, une surveillance espacée de l'hémogramme est nécessaire. Si l'hyperéosinophilie s'élève progressivement et dépasse 1 500/mm^3, les investigations envisagées ci-dessus en cas de « syndrome hyperéosinophilique » doivent être mises en route. Si l'enquête reste négative et si l'hyperéosinophilie progresse, un traitement par corticoïdes ou myélosuppresseur (hydroxycarbamide, Hydréa®) ou par l'interféron ou encore par l'imatinib (Glivec®) est à discuter en raison du risque de manifestations viscérales, conséquences de l'hyperéosinophilie quelle qu'en soit la cause.

ADÉNOPATHIE LOCALISÉE

B. Varet

DÉFINITION

Augmentation de volume de ganglions lymphatiques, isolée ou limitée à une aire ganglionnaire.

CAUSES D'ERREURS

Elles sont nombreuses et parfois corrigées seulement par la ponction, voire la biopsie. Dans toutes les aires, il faut penser aux lipomes (consistance molle), aux tumeurs bénignes ou malignes non ganglionnaires. En région cervicale, la confusion est possible avec une glande sous-maxillaire et surtout avec les kystes congénitaux (dits épidermoïdes ou amygdaloïdes). En région axillaire, le diagnostic d'hydrosadénite est généralement facile à écarter (sensible, superficielle et

adhérant à la peau). Dans la région inguinale, les erreurs classiques sont la hernie, l'anévrysme.

DIAGNOSTIC (figure 3-21)

Les problèmes sont sensiblement différents si l'adénopathie est superficielle ou profonde (médiastinale ou intra-abdominale).

Adénopathie médiastinale

Il s'agit généralement d'une découverte d'examen radiologique ▶ thoracique standard. A priori, il s'agit d'une pathologie sérieuse. Il faut **rechercher avec le plus grand soin une adénopathie rétro-claviculaire** à la partie interne de la clavicule derrière l'insertion du sterno-cléido-mastoïdien. Une telle adénopathie serait en effet accessible à la ponction et à la biopsie plus facilement que l'adénopathie médiastinale. Si l'adénopathie médiastinale est vraiment isolée, et après un examen tomodensitométrique, les explorations sont à décider en milieu pneumologique (habituellement biopsie par médiastinoscopie ou mini-thoracotomie).

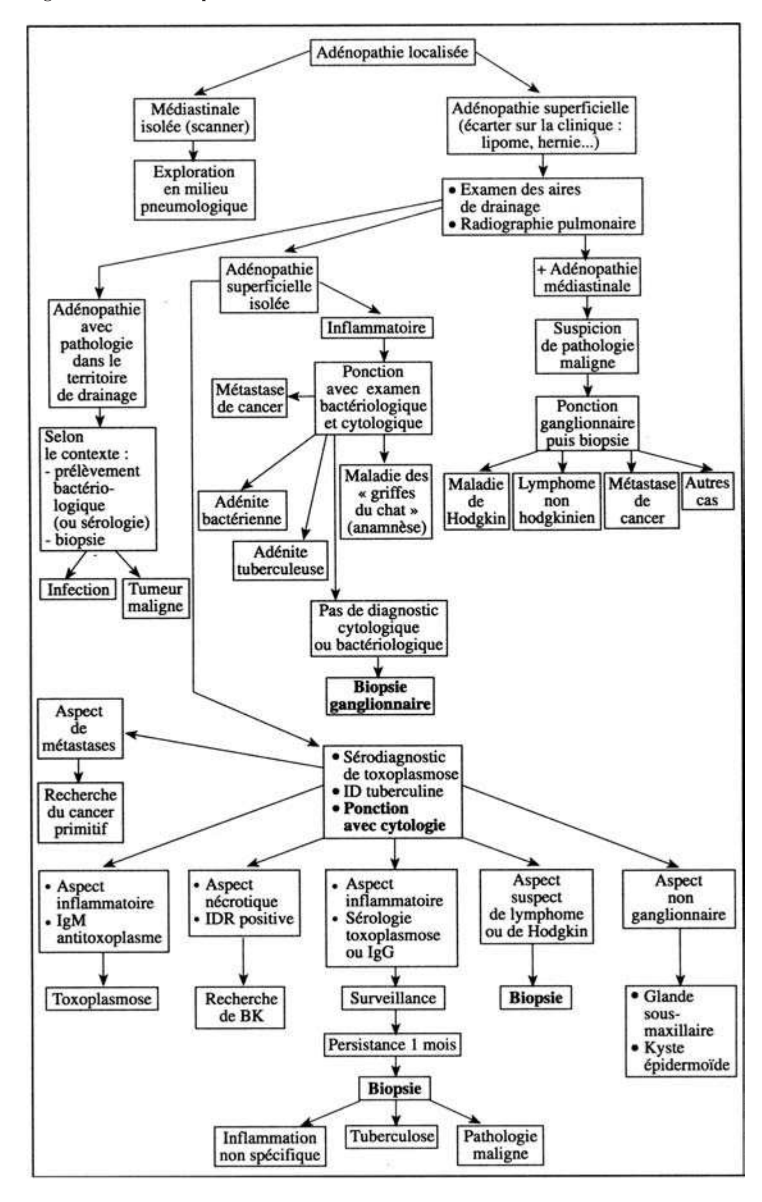
Adénopathie intra-abdominale

La ponction transpariétale sous contrôle échographique ou scano- ▶ graphique peut permettre le diagnostic, si elle met en évidence des cellules de métastase. En revanche, si l'aspect est évocateur d'un lymphome, il peut être très difficile d'avoir assez de matériel pour parvenir avec certitude à une classification anatomopathologique précise (*voir* p. 295). Compte tenu de l'importance de cette classification pour le pronostic et le traitement, on est alors amené à **proposer une laparotomie exploratrice ou surtout une cœlioscopie pour biopsie, examen anatomopathologique classique, congélation et éventuellement caryotype**.

Adénopathie superficielle

C'est un problème fréquent. Les causes d'adénopathies superficielles banales sont nombreuses. Il faut contrôler l'hémogramme et la vitesse de sédimentation, mais il est bien rare qu'ils orientent le diagnostic lorsque l'adénopathie est localisée. Il faut toujours recontrôler les radiographies du thorax, car la présence d'une adénopathie

Figure 3-21 **Adénopathie localisée.**



médiastinale rend très peu probable une pathologie réactionnelle : cette constatation conduit en pratique à la biopsie du ganglion superficiel, généralement après une ponction d'orientation.

Cause locale

En premier lieu, il faut rechercher très soigneusement une cause locale en explorant les aires drainées par cette adénopathie. La cause locale peut être infectieuse (plaie, furoncle, panaris, abcès, dermatose, acné surinfectée, lésion de grattage, angine, infection dentaire, chancre syphilitique). Il faut surveiller l'évolution sous un traitement adapté, soit local, soit général (antibiotiques). Il peut s'agir de métastases ganglionnaires locales de cancer (tableau 3-VII).

Exploration locale négative

• *Si l'adénopathie est inflammatoire* (les ganglions sont douloureux, adhérents à la peau) l'infection bactérienne est probable. Il est logique de ponctionner le ganglion pour examen bactériologique et cytologique. Il peut en effet s'agir d'une forme inflammatoire de métastases de cancer, exceptionnellement d'une pathologie hématologique maligne. Le diagnostic de « maladie des griffes du chat » repose sur le caractère inflammatoire de l'adénopathie avec un aspect de suppuration à l'examen cytologique et des recherches bactériologiques négatives et la sérologie spécifique.

• *Si le ganglion n'a pas de caractère inflammatoire*, il faut systématiquement :

— prélever une sérologie de la toxoplasmose ;

Tableau 3-VII **Métastases ganglionnaires de cancers selon les territoires.**

Ganglion jugulo-carotidien	Cancer ORL Cancer de la thyroïde Cancer de la langue
Ganglion sus-claviculaire, droit ou gauche	Cancer abdominal ou pelvien Cancer du sein
Ganglion axillaire	Cancer du sein
Ganglion inguinal	Cancer du canal anal Cancer des organes génitaux externes
Toute localisation	Mélanome
Les ganglions occipitaux et épitrochléens *isolés* sont généralement bénins	

— faire une intradermo-réaction à la tuberculine dont la négativité exclurait le diagnostic de tuberculose ;
— ponctionner le ganglion.
• *En fonction des résultats* :
— on retient le diagnostic de toxoplasmose si l'aspect cytologique est réactionnel et qu'il existe des IgM antitoxoplasme ;
— on évoque la tuberculose si la cytologie montre un aspect nécrotique et que l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive. La biopsie avec recherche de bacille de Koch (BK) confirmera le diagnostic ;
— si l'aspect cytologique est celui d'une métastase, il faut rechercher le cancer primitif ;
— si l'aspect cytologique fait suspecter un lymphome ou un lymphome de Hodgkin, il faut réaliser une biopsie (*voir* ci-dessous) ;
— si l'aspect cytologique est inflammatoire et que la sérologie de toxoplasmose est négative ou constituée d'IgG témoignant d'une infection ancienne, il faut surveiller en cas d'adénopathie récente, organiser la biopsie si l'adénopathie persiste depuis un mois.

La ponction peut montrer un aspect non ganglionnaire et orienter notamment vers un kyste épidermoïde du cou qui justifie une intervention chirurgicale d'exérèse.

Biopsie ganglionnaire

Que la ponction ait orienté le diagnostic ou qu'elle soit faite de principe parce que le diagnostic reste en suspens après un mois d'évolution, la biopsie ganglionnaire est un geste qui doit être réalisé dans des conditions strictes (*voir aussi* p. 46).
• Elle doit être habituellement pratiquée sous anesthésie générale pour permettre au chirurgien de prélever le ganglion le plus volumineux, même s'il est d'accès plus difficile qu'un ganglion de plus petite taille, plus superficiel.
• Le prélèvement doit être adressé au laboratoire d'anatomopathologie dans les délais les plus brefs à la température ambiante et sans fixation. C'est le laboratoire d'anatomie pathologique qui se chargera de répartir les échantillons du prélèvement pour fixation, pour congélation (en vue d'une étude immunohistochimique car certains anticorps ne sont utilisables que sur des coupes à congélation et pour d'éventuelles études ultérieures en biologie moléculaire, notamment quand il existe un doute sur un lymphome ou sur le caractère B ou T du lymphome ou entre maladie de Hodgkin et lymphome anaplasique), ou pour examen cytogénétique si la ponction a orienté vers un lymphome non hodgkinien.

POLYADÉNOPATHIES (AVEC OU SANS SPLÉNOMÉGALIE)

B. Varet

DÉFINITION

Adénopathies intéressant plusieurs territoires ganglionnaires. Il est important de noter si les adénopathies sont symétriques (ce que l'on observe dans les pathologies lymphoïdes bénignes ou malignes générales comme les leucémies lymphoïdes chroniques, la mononucléose infectieuse…), ou si elles sont asymétriques (ce que l'on observe dans les métastases de cancer et dans les lymphomes non hodgkiniens, ou encore dans la tuberculose).

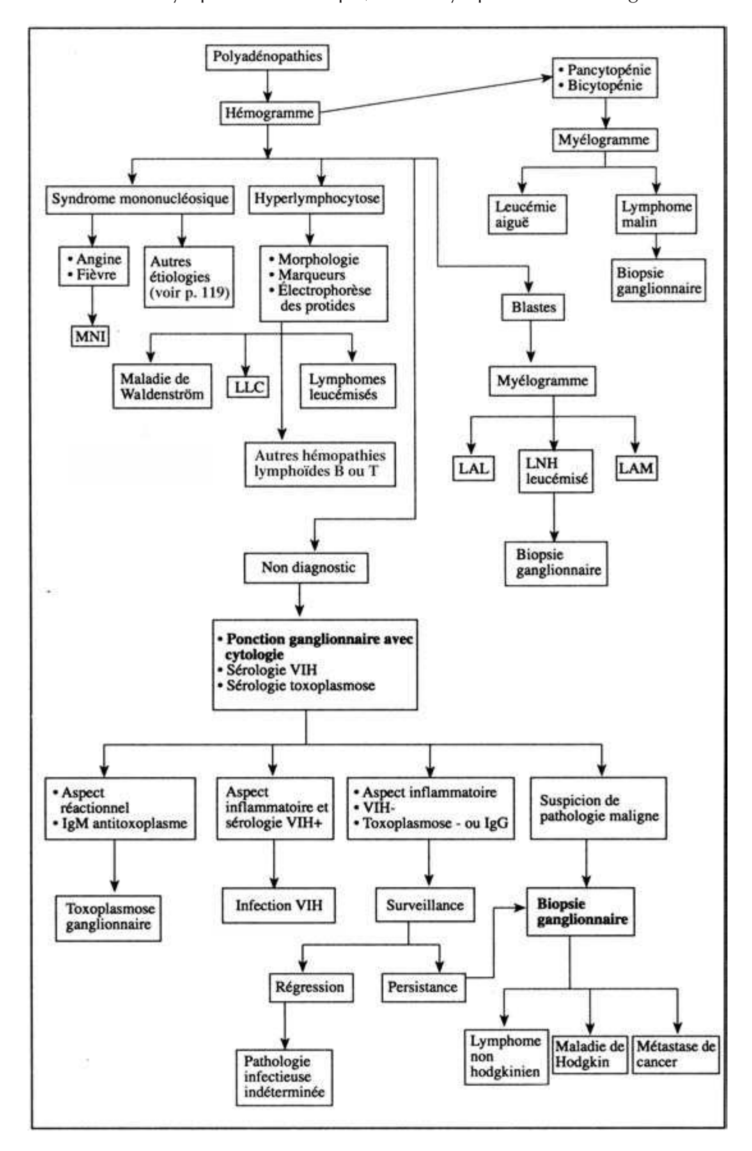
DIAGNOSTIC (figure 3-22)

L'existence d'adénopathies multiples évoque une origine hématogène, qu'elle soit bénigne ou maligne. Le diagnostic va être essentiellement orienté par l'hémogramme, puis par la cytologie ganglionnaire obtenue par ponction. Le *premier examen* à faire est donc le contrôle de l'hémogramme.

L'hémogramme oriente le diagnostic

• *Syndrome mononucléosique*. S'il existe une angine et de la fièvre, le diagnostic de mononucléose infectieuse est porté. Il reste à confirmer par les sérologies (*voir* p. 119). S'il n'y a pas de symptôme clinique de mononucléose infectieuse, il faut rechercher les autres étiologies de syndrome mononucléosique (*voir* p. 119).
• *L'hémogramme montre une hyperlymphocytose*. L'examen morphologique spécialisé, l'immunophonotype, l'électrophorèse des protéines sériques permettront de distinguer la leucémie lymphoïde chronique « banale » B, les leucémies prolymphocytaires et leurs variantes, les lymphomes leucémisés ou la maladie de Waldenström avec une IgM monoclonale à taux important dans le sérum (*voir* p. 120).
• *L'hémogramme montre des blastes*. Il faut contrôler le myélogramme. Il s'agit a priori d'une leucémie aiguë dont le type sera précisé par la morphologie des blastes de la moelle et la cytométrie de flux.

Figure 3-22 **Polyadénopathies.**
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LAM : leucémie aiguë myéloïde, LLC : leucémie lymphoïde chronique, LNH : lymphome non hodgkinien.



• *L'hémogramme montre une pancytopénie ou une bicytopénie sans blastes*. Il faut contrôler le myélogramme, l'hypothèse d'une leucémie aiguë étant la plus vraisemblable. Le myélogramme peut montrer un envahissement médullaire par des cellules lymphoïdes plus matures et c'est la biopsie ganglionnaire qui permettra de préciser le type exact du lymphome.

L'hémogramme n'oriente pas le diagnostic

Il faut alors pratiquer une ponction ganglionnaire avec examen cytologique, une sérologie VIH, une sérologie de la toxoplasmose.

• Le diagnostic de *toxoplasmose ganglionnaire* sera retenu, si l'aspect cytologique est celui d'un ganglion réactionnel et qu'il existe dans le sérum des IgM antitoxoplasmes témoignant d'une infection récente.

• Le diagnostic d'*infection par le VIH* sera retenu, s'il existe un aspect inflammatoire à la cytologie des ganglions et une sérologie VIH+.

• Si la ponction ganglionnaire oriente vers une *pathologie maligne*, la biopsie ganglionnaire permettra d'en préciser le type : maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, métastases de cancer ou autres pathologies plus rares. Il est important d'éviter de biopsier les ganglions inguinaux qui sont souvent le siège de remaniements scléreux rendant l'interprétation difficile.

• La ponction peut ramener du pus (reponctionner pour examen cytobactériologique et cultures), de la nécrose (biopsie indispensable).

• *La cytologie ganglionnaire n'oriente pas le diagnostic montrant un aspect réactionnel et les sérologies sont négatives*, il faut contrôler la réaction cutanée à la tuberculine, se donner un mois de recul. Si les adénopathies régressent, on va conclure à une pathologie infectieuse indéterminée, probablement virale. La réapparition éventuelle d'un ou des ganglions impose une biopsie ganglionnaire, certains lymphomes pouvant régresser spontanément transitoirement. Si les adénopathies persistent, il faut pratiquer l'exérèse d'un des ganglions pour trancher entre une pathologie inflammatoire (tuberculose…) ou une pathologie maligne. Il peut s'agir aussi d'une pathologie ganglionnaire rare : histocytose sinusale de Rosai et Dorfman, syndrome de Castleman, syndrome de Kikushi…, diagnostics relevant d'un anatomopathologiste averti.

SPLÉNOMÉGALIE SANS ADÉNOPATHIE

B. Varet

DÉFINITION

Augmentation du volume splénique sans modification des volumes ganglionnaires. Les diagnostics des maladies responsables d'adénopathies et de splénomégalies sont plus aisément résolus par l'exploration ganglionnaire.

PROBLÈMES TECHNIQUES

• Prendre pour une rate ce qui est en fait un autre organe. Ce problème est devenu beaucoup moins fréquent depuis la pratique très systématique de l'échographie qui permet de rapporter aisément, à la rate ou à un autre organe, une tumeur de l'hypocondre gauche.
• Ne pas percevoir une rate augmentée de volume. C'est un problème qui reste fréquent, surtout chez les sujets présentant un embonpoint. Il n'est plus du tout exceptionnel que ce soit une échographie ou un scanner pratiqués pour diverses raisons qui fassent découvrir une augmentation du volume splénique passée inaperçue, ou non perceptible cliniquement.

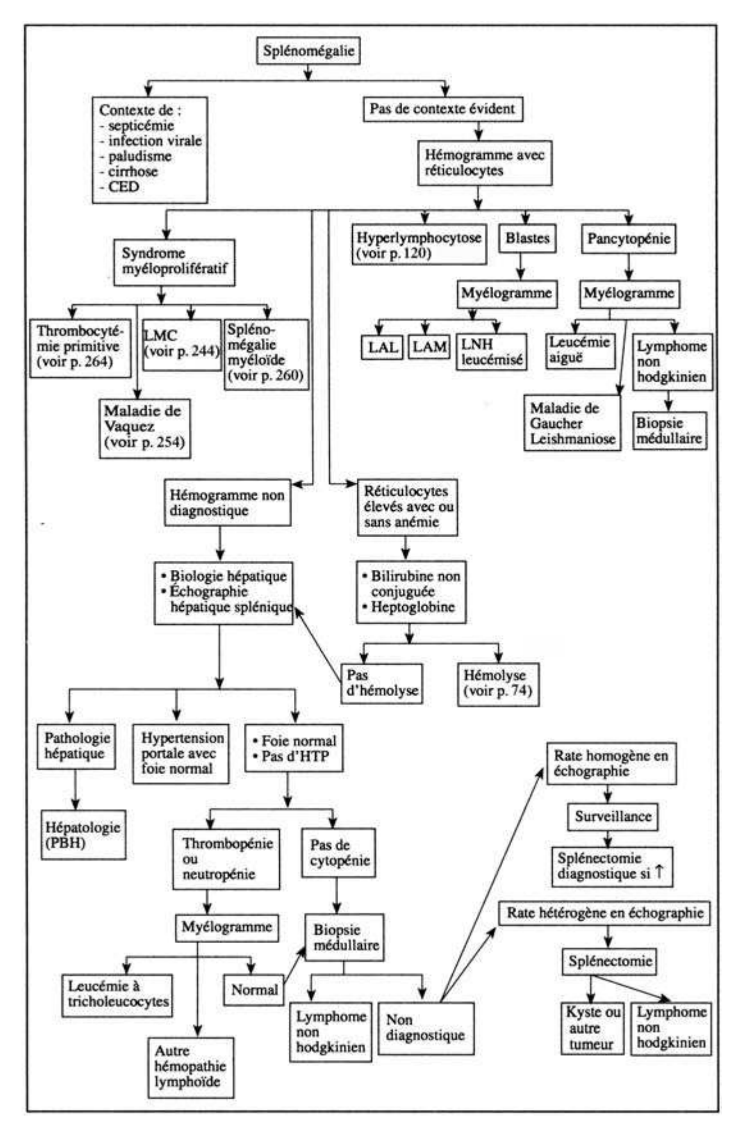
DIAGNOSTIC (figure 3-23)

La splénomégalie s'intègre dans un tableau évident :
— de septicémie ;
— d'infection virale (mononucléose infectieuse…) ;
— de parasitose et notamment de paludisme ;
— de cirrhose (habituellement avec une neutropénie et une thrombocytopénie témoignant d'un « hypersplénisme ») ;
— de pathologie auto-immune notamment d'un lupus érythémateux disséminé.

Absence de contexte clinique

Si le contexte clinique n'oriente pas, le premier geste à pratiquer est un hémogramme avec décompte des réticulocytes.

Figure 3-23 **Splénomégalie sans adénopathie.**
LED : lupus érythémateux disséminé, HTP : hypertension portale, LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LAM : leucémie aiguë myéloïde, LMC : leucémie myéloïde chronique, LNH : lymphome non hodgkinien.



Cet examen apporte souvent des orientations déterminantes montrant :

— un tableau évocateur de syndrome myéloprolifératif (polyglobulie, myélémie, hyperplaquettose) ;

— une hyperlymphocytose (*voir* p. 120) ;

— des blastes dont la constatation conduit au myélogramme. Celui-ci permet de différencier avec l'aide de la cytochimie et de l'immunophénotype, leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie aiguë myéloblastique ou lymphome non hodgkinien leucémisé ;

— une pancytopénie, ce qui justifie le myélogramme. Celui-ci permettra de reconnaître une hémopathie maligne (leucémie aiguë, lymphome non hodgkinien), généralement à confirmer par la biopsie médullaire ou d'autres pathologies comme des maladies de surcharge, notamment la maladie de Gaucher, des parasitoses (notamment la leishmaniose avec un tableau de fièvre et de syndrome inflammatoire) ;

— l'hémogramme peut montrer une hyper-réticulocytose avec ou sans anémie. Cette constatation doit faire évoquer la possibilité d'une splénomégalie conséquence d'une hyperhémolyse (notamment constitutionnelle) compensée (= sans anémie). Il faut donc contrôler la bilirubine non conjuguée et l'haptoglobine. Si l'hémolyse est confirmée, la recherche étiologique sera conduite comme devant toute anémie hémolytique (*voir* p. 79). La cause la plus fréquente est la maladie de Minkowski-Chauffard.

Diagnostic orienté ni par le contexte clinique, ni par l'hémogramme

Il faut alors explorer la biologie hépatique et faire pratiquer une échographie hépatosplénique avec mesure du flux dans la veine porte (écho-Doppler).

• S'il existe une pathologie hépatique avec hypertension portale, ou s'il existe une hypertension portale sans anomalie hépatique, le problème est du ressort de l'hépato-gastro-entérologue.

• Si le foie est normal et qu'il n'y a pas d'hypertension portale :

— s'il existe une cytopénie, il faut contrôler le myélogramme. Il y a une bonne probabilité que l'examen permette le diagnostic, montrant par exemple une leucémie à tricholeucocytes ou d'autres hémopathies lymphoïdes (lymphome splénique à lymphocytes villeux…) ;

— s'il n'y a pas de cytopénie ou si le myélogramme ne permet pas de diagnostic, il faut prélever une biopsie médullaire qui conduit essentiellement au diagnostic d'hémopathies lymphoïdes médullaires et spléniques ;

— si le foie est normal, qu'il n'y a pas d'hypertension portale et que la biopsie médullaire est normale, on est en présence d'une

splénomégalie totalement isolée. Le problème est alors différent selon que la rate est homogène ou hétérogène à l'échographie. **Si la rate est hétérogène à l'échographie**, il est logique de proposer une splénectomie à visée diagnostique. L'IRM splénique peut permettre une orientation qui rendra éventuellement la splénectomie inutile. Il peut en effet s'agir d'une tumeur bénigne de la rate (kyste ou faux kyste). Il peut aussi s'agir d'un lymphome malin. **Si la rate est homogène à l'échographie**, on peut dans un premier temps cesser les investigations et surveiller l'évolution du volume splénique. Si le volume splénique est stable, on peut se contenter d'une simple surveillance (en espaçant les contrôles si le temps passe sans modification). En revanche, si la rate augmente de volume, une splénectomie à visée diagnostique s'impose, l'hypothèse la plus vraisemblable étant celle d'une hémopathie lymphoïde de bas grade. Il s'agit néanmoins d'une éventualité très rare.

ACCÉLÉRATION DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION

B. Varet

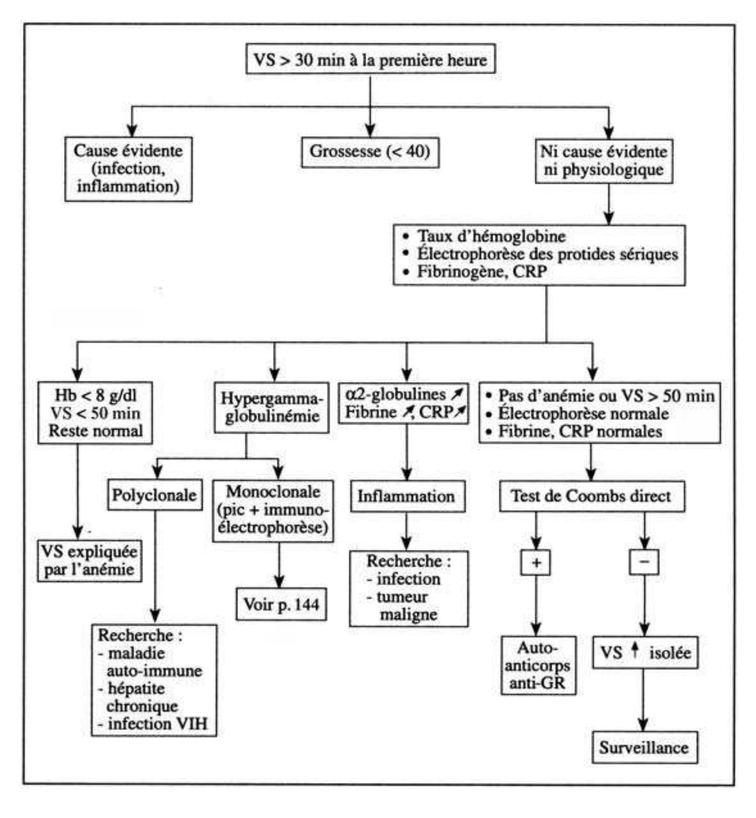
DÉFINITION

Il n'existe pas de définition précise de la limite à partir de laquelle une vitesse de sédimentation accélérée est réellement pathologique. Beaucoup de laboratoires se limitent maintenant à la mesure en 1 heure, les mesures à 2 heures, voire 24 heures, n'ayant aucun intérêt. Les différentes normes données par les laboratoires sont généralement trop étroites. ▶ **Quand, à la première heure, elle est supérieure à 30 mm**, les explorations sont justifiées (figure 3-24).

PROBLÈMES TECHNIQUES

Une vitesse de sédimentation très variable chez le même patient doit faire rechercher la présence d'une cryoglobulinémie.

Figure 3-24 **Conduite à tenir devant une vitesse de sédimentation accélérée.**



MÉCANISMES DE L'ACCÉLÉRATION DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION

Le processus physique aboutissant à la sédimentation des globules rouges dans le plasma est complexe. Il peut être modifié par plusieurs mécanismes, les plus importants étant la formation de « rouleaux » d'hématies et les variations du volume occupé par les globules rouges dans le plasma (hématocrite). Les rouleaux d'hématie tendent à accélérer la chute des globules rouges et donc la vitesse de sédimentation. À l'inverse, l'augmentation d'hématocrite ralentit la vitesse de sédimentation des globules rouges. On voit donc que deux phénomènes qui conduisent à l'augmentation de la viscosité sanguine totale – la

formation de « rouleaux » d'hématies et l'augmentation de l'hématocrite – ont des effets inverses sur la vitesse de sédimentation.
• L'augmentation du taux des gammaglobulines (qui migrent en alpha, bêta ou surtout gamma à l'électrophorèse), qu'elle soit polyclonale ou monoclonale, favorise la formation de rouleaux. Toutefois, les IgM (pentamériques), les IgA, les IgG2 (intrinsèquement plus visqueuses) accélèrent plus à taux égal la vitesse de sédimentation que les autres immunoglobulines. Ceci bien entendu est surtout observé en cas d'immunoglobuline monoclonale.
• L'hyper-alpha-2-globulinémie et/ou l'hyperfibrinémie observées au cours des syndromes inflammatoires entraînent également la formation de rouleaux.
• La présence d'anticorps sur les globules rouges (mise en évidence par le test de Coombs direct) favorise la chute des hématies par formation d'agglutinats.
• L'anémie accélère la vitesse de sédimentation alors que la polyglobulie la ralentit.

DIAGNOSTIC

Anémie

S'il existe une anémie importante, une vitesse de sédimentation peu accélérée est sans signification. Si la vitesse de sédimentation dépasse 50 mm à la première heure même pour une anémie profonde, l'anémie ne peut plus être seule incriminée.

Modification des protéines sanguines

En dehors de la mesure du taux d'hémoglobine, les examens clés ▶ sont : **l'électrophorèse des protéines, le dosage de la CRP et le dosage du fibrinogène**.
• S'il existe une *hypergammaglobulinémie monoclonale*, le problème est celui du diagnostic de celle-ci (*voir* p. 144).
• Si l'*augmentation des gammaglobulines est polyclonale* (intéressant seulement les gammaglobulines à l'électrophorèse ou les bêta- et gammaglobulines [« bloc bêta-gamma »]), il faut rechercher une explication : maladie auto-immune (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren), hépatopathie, infection par le VIH.
• S'il existe un *syndrome inflammatoire* (alpha-2-globulines augmentées, CRP et fibrine augmentées), le problème est celui du diagnostic étiologique de l'inflammation, dont l'accélération de la vitesse de sédimentation n'est que le témoin. Il peut s'agir d'une cause infectieuse, parasitaire,

immunologique, tumorale. Ce problème n'est pas spécifiquement hématologique, même si diverses pathologies hématologiques inflammatoires peuvent entraîner une accélération de la vitesse de sédimentation (maladie de Hodgkin, lymphome, hémopathie myéloïde médullaire…).

• S'il n'y a *pas d'anémie significative* (ou qu'elle est trop peu importante pour expliquer l'accélération de la vitesse de sédimentation), que l'électrophorèse des protéines et les protéines de l'inflammation sont normales, il faut pratiquer un test de Coombs direct érythrocytaire. S'il est positif, c'est l'explication vraisemblable de l'accélération de la vitesse de sédimentation.

• Si le *test de Coombs direct est aussi négatif*, il s'agit d'une **vitesse de sédimentation isolée** sans explication. Cette constatation, pour des raisons inconnues, n'est pas exceptionnelle chez les sujets âgés. Une simple surveillance est suffisante.

CONDUITE À TENIR DEVANT UN « PIC » À L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES

B. Varet

C'est un problème fréquent, en raison du vieillissement de la population, de l'augmentation de la fréquence des immunoglobulines monoclonales avec l'âge (1 p. 100 entre 60 et 70 ans, 3-4 p. 100 entre 70 et 80 ans, 4-6 p. 100 après 80 ans), de l'augmentation de la prescription de l'électrophorèse des protides et de l'amélioration des techniques qui permettent de reconnaître des anomalies minuscules.

DÉFINITION

Présence à l'électrophorèse d'une bande étroite témoignant d'une protéine homogène (comme l'est l'albumine).

DIAGNOSTIC DE L'ORIGINE DU PIC

Tout « pic » ne justifie pas l'immunofixation (qui a complètement supplanté l'immunoélectrophorèse). En effet :

— si le pic est dans les alpha-2-globulines, il peut s'agir d'une augmentation de ces protéines liées à une inflammation. Si le taux du fibrinogène est parallèlement élevé, l'immunofixation n'est pas indiquée ;

— si le pic est en bêta-1-globuline, il peut s'agir d'une élévation de la transferrine. L'immunofixation n'est justifiée que si le bilan martial est normal ;

▶ — si le pic migre en bêta-2 ou en gammaglobulines, l'immunofixation des protéines sériques est toujours justifiée.

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale est retenu quand l'immunofixation met en évidence une zone plus dense qui est reconnue par un anticorps spécifique des chaînes lourdes d'immunoglobuline gamma, alpha ou mu (plus rarement delta ou epsilon) et par un anticorps spécifique d'une seule chaîne légère, soit kappa, soit lambda.

L'immunoglobuline monoclonale est une IgG, une IgA, une IgD ou une IgE

La question est de savoir s'il s'agit d'un myélome ou d'une immunoglobuline monoclonale « bénigne ». Pour trancher entre ces deux hypothèses, il faut pratiquer :

— un myélogramme ;

— des radiographies des os le plus souvent touchés dans le myélome (crâne, bassin, rachis, thorax).

• *Si la plasmacytose est supérieure à 10 p. 100 ou inférieure mais avec des lésions osseuses typiques*, il s'agit d'un myélome (*voir* p. 225).

• *S'il n'y a pas de lésions osseuses, que la plasmacytose médullaire est inférieure à 10 p. 100* et qu'il n'y a pas d'autre anomalie hématologique (cytopénie) ou biochimique (hypercalcémie), il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale « bénigne ». Une simple surveillance est suffisante (**surveillance simple de l'électrophorèse des protides** et non du dosage spécifique de la classe d'immunoglobulines, dosage trop sensible pour être fiable pour des valeurs élevées) tous les six mois, puis une fois par an si les choses restent stables.

L'immunoglobuline monoclonale est une IgM

La question est de savoir s'il s'agit d'une maladie de Waldenström ou d'une immunoglobuline monoclonale bénigne. Il faut :

— vérifier l'absence d'hypertrophie des organes lymphoïdes (examen clinique, radiographie pulmonaire, échographie abdominale) ;

— contrôler le myélogramme.

• S'il n'y a pas d'hypertrophie des organes lymphoïdes et que le myélogramme est normal, il s'agit d'une IgM monoclonale « bénigne », à surveiller par l'électrophorèse des protides tous les six mois, puis si les choses restent stables, une fois par an.

• S'il existe des hypertrophies des organes lymphoïdes et/ou une infiltration lymphoïde (souvent lymphoplasmocytaire) au myélogramme, il s'agit d'une maladie de Waldenström.

Noter que :

— le terme de MGUS (*Monoclonal Gammapathie of Unknow Significance*) tend à supplanter en France celui d'immunoglobuline monoclonale bénigne. Le terme de MGUS a l'inconvénient d'être plus inquiétant pour le patient si on le lui traduit. Il n'est pas plus physiologiquement valable que celui d'immunoglobuline monoclonale bénigne ;

— les tous petits pics (sans augmentation du taux des gammaglobulines totales et sans diminution des immunoglobulines polyclonales) ne nécessitent pas le contrôle du myélogramme ni des radiographies osseuses mais imposent une surveillance qui peut être plus espacée.



DIAGNOSTIC D'UNE HYPERSIDÉRÉMIE

B. Varet

L'élévation du taux du fer sérique peut résulter :

— d'une diminution de la production médullaire. Le fer sérique s'élève faute d'être utilisé par l'érythropoïèse. Cette élévation est particulièrement rapide lorsqu'il existe une érythroblastopénie. En cas de dysérythropoïèse, l'élévation est plus lente mais même en l'absence de transfusion, cette élévation de fer sérique va pouvoir retentir sur les tissus où le fer va s'accumuler. C'est le cas notamment dans les très rares anémies sidéroblastiques congénitales et dans les dysérythropoïétines congénitales ;

— d'une hyperhémolyse. Le fer sérique s'élève à long terme et surtout en raison d'une hyperabsorption liée à l'hyper-érythropoïèse ;

— d'une cytolyse hépatique ou simplement d'une stéatose (syndrome « dysmétabolique ») ;

— de transfusions érythrocytaires répétées, conduisant en l'absence de traitement chélateur à l'hémochromatose dite « secondaire » ;

— d'une anomalie constitutionnelle du métabolisme du fer conduisant à son accumulation, le plus souvent par hyperabsorption. C'est l'**hémochromatose primitive**. Le « phénotype » associe une hypersidérémie à une augmentation du coefficient de saturation de la sidérophiline (> 50 p. 100 chez l'homme, > 45 p. 100 chez la femme). L'absence d'une des explications ci-dessus à ce phénotype, doit conduire à la recherche d'une mutation du gène HFE. La mutation C282Y homozygote est la plus pathogène. Les hétérozygotes composites (C282Y/H63D) ont volontiers une hypersidérémie, mais la surcharge tissulaire (hémochromatose) est plus rare. Il existe d'autres gènes dont la mutation peut plus rarement être à l'origine d'hémochromatose primitive (ferroportine, hepcidine).

Dans toutes ces circonstances, le taux de la ferritine peut s'élever, reflétant plus ou moins la surcharge tissulaire en fer, mais *c'est bien la mesure du fer sérique (et du coefficient de saturation) et non le dosage de la ferritine* qu'il faut utiliser pour dépister la surcharge martiale car la ferritine peut s'élever dans de nombreuses circonstances sans hypersidérémie (*voir* p. 56).

L'élévation du taux de fer sérique s'accompagne d'une élévation du coefficient de saturation de la sidérophiline, sauf si celle-ci s'élève parallèlement ce qui n'est en principe pas le cas.

INTERPRÉTATION D'UNE (DES) ANOMALIE(S) DU BILAN D'HÉMOSTASE

C. Rothschild

Le plus souvent, les perturbations du bilan d'hémostase sont observées dans le cadre d'un tableau clinique connu pour entraîner des perturbations de la coagulation (par exemple, coagulation intravasculaire disséminée, aspirine et temps de saignement [TS], antivitamines K…), mais le problème peut se poser devant la découverte de résultats anormaux d'un bilan dit « standard » (temps de céphaline activée et temps de Quick) ou pré-opératoire.

Le plus souvent, le TS n'est demandé qu'en cas de notion de syndrome hémorragique. En règle générale, le temps de saignement est allongé en cas de thrombopénie égale ou inférieure à 50 000 éléments/mm^3 (sans

thrombopathie associée). Actuellement, le PFA (*Platelet Function Analyser*) tend à remplacer le TS dans l'exploration de la maladie de Willebrand étant donné sa bonne sensibilité aux déficits en facteur Willebrand. Il mesure le temps d'occlusion en fonction de forces de cisaillement.

Le diagnostic et la conduite à tenir sont présentés dans le tableau 3-VIII.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 157.

Tableau 3-VIII **Diagnostic et conduite à tenir devant une anomalie du bilan d'hémostase.**

Anomalie(s)	Étiologie possible	Conduite à tenir	Résultats
↑ TS isolé (Ivy > 5 mm)	Prise d'aspirine ou autre médicament connu pour ↑ TS	Arrêt médicament	Correction du TS environ 10 jours après l'arrêt
	Maladie de Willebrand	Dosage facteur Willebrand (vWFAg, vWFRCo) Dosage F VIII ↑ PFA	↓ vWFRCo et vWFAg ↓ F VIII ↑ temps occlusion
	Thrombopathie acquise/ constitutionnelle	Études des fonctions plaquettaires Contexte clinique et/ou médicamenteux	Perturbations diverses en fonction du type de thrombopathie
	Insuffisance rénale Paraprotéine	Contexte clinique et/ou biologique	
	Allongement isolé du TS	Toutes étiologies sus-citées négatives	
↑ TS ↑ TCA (malade/ témoin > 1,2)	Maladie de Willebrand	Dosage facteur Willebrand (vWFAg, vWFRCo) Dosage F VIII ↑ PFA	↓ vWFAg et vWFRCo ↓ F VIII ↑ temps occlusion
	Immunoglobuline monoclonale	Contexte clinique et/ou biologique	

Tableau 3-VIII (*suite*)

Anomalie(s)	Étiologie possible	Conduite à tenir	Résultats
↓ TQ isolé (< 70 p. 100)	Déficit isolé en F VII acquis/constitutionnel	Dosage F VII Recherche anti-F VII	↓ F VII Recherche anti-F : nég. : constitutionnel (enquête familiale) pos. : acquis (recherche étiologie)
	Déficit modéré en F X, II, V	Dosage F X, II, V	↓ F (environ 50 p. 100)
↓ TQ (< 70 p. 100) ↑ TCA (malade/témoin > 1,2)	Insuffisance hépatique	Dosage tous F Dosage D-dimères	↓ tous F D-dimères nég.
	Coagulation intravasculaire disséminée	Dosage tous F Dosage D-dimères Numération plaquettaire	↓ tous F D-dimères pos. Thrombopénie
	Carence en vitamines K	Dosage F vitamino-K dépendants (II, VII, X, IX) Dosage F V	↓ F II, VII, X, IX F V normal
	Traitement par antivitamines K	Contexte thérapeutique	
	Anticorps de type lupique	Recherche anticorps de type lupique (TCA, TQ)	Recherche pos. Si pos. : recherche anticorps anti-phospholipidique
	Déficit en F de la voie commune (X, II, V, Fbg) acquis/constitutionnel	Dosage F X, II, V, Fbg Recherche anti-F (X, II, V, Fbg)	↓ 1 F (X, II, V ou Fbg) Recherche anti-F : nég. : constitutionnel (enquête familiale) pos. : acquis (recherche étiologie)

Tableau 3-VIII (*suite*)

Anomalie(s)	Étiologie possible	Conduite à tenir	Résultats
↑ TCA isolé (témoin/ malade > 1,2)	Déficit isolé en F VIII, IX XI ou XII acquis/ constitutionnel	Dosage de F VIII, IX, XI et XII	↓ 1 F Recherche anti-F : nég. : constitutionnel (enquête familiale) pos. : acquis (recherche étiologie) (si F VIII ↓ dosage vWF)
	Déficit en F contacts (très rare)	Dosage F contacts	
	Héparine standard (traitement ou souillure)	Temps thrombine Temps de reptilase	↑ temps thrombine Temps reptilase normal
	Anticorps de type lupique	Recherche anticorps de type lupique (TCA, TQ)	Recherche pos. si pos. recherche anticorps anti-phospho-lipidique
	Maladie de Willebrand	Dosage F VIII, vWF (vWFAg, vWFRCo) TS ↑ PFA	↓ F VIII et F VWF ↑ TS ↑ temps occlusion
↑ TS ↑ TCA ↓ TQ	Coagulation intravasculaire disséminée	Numération plaquettaire Dosage tous F Dosage D-dimères	Thrombopénie ↓ tous les F D-dimères pos.
	Immunoglobuline monoclonale	Contexte clinique et/ou biologique	

F : facteur, Fbg : fibrinogène, PFA : *Platelet Function Analyzer*, TCA : temps de céphaline activée, TQ : temps de Quick, TS : temps de saignement, vWFAg : facteur Willebrand antigène, vWFRCo : activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand.
Nég. : négative, Pos. : positive.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE CHEZ LE SUJET JEUNE

C. Rothschild et D. Lasne

La maladie thromboembolique affecte aussi bien le système veineux que le système artériel. Elle résulte dans les deux cas d'une interaction anormale entre le sang et la paroi vasculaire mais les facteurs de risque sont différents ce qui suppose des mécanismes physiopathologiques différents.

MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE (MTEV)

Examens biologiques utiles à la phase aigüe

Seul le dosage des D-dimères par une méthode sensible (ELISA) est utile à la phase aiguë car l'absence de D-dimères élimine pratiquement le diagnostic de thrombose veineuse profonde (valeur prédictive négative > 95 p. 100).

Recherche des facteurs biologiques de risque de thrombose

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie multifactorielle. Elle résulte de l'interaction entre des facteurs de risque génétiques et environnementaux. De nombreuses études ont montré une association entre la MTEV et certains facteurs biologiques de risque, encore appelés thrombophilie biologique (déficit en inhibiteurs plasmatiques de la coagulation [antithrombine, protéine C, protéine S], polymorphisme Leiden du gène du facteur V associée à une résistance plasmatique à la protéine C activée, polymorphisme 20210G>A du gène de la prothrombine, anticorps antiphospholipides). Les indications de recherche de ces facteurs biologiques de risque ont fait récemment l'objet de recommandations françaises. L'indication concerne principalement le sujet de moins de 60 ans ayant présenté une thrombose veineuse profonde en dehors de circonstances déclenchantes.

Détermination du caractère provoqué ou non de la MTEV

Il s'agit d'une étape essentielle dans l'évaluation du risque de récidive. Les experts français proposent de définir les circonstances déclenchantes de la manière suivante :

— majeures : immobilisation plâtrée ou fracture d'un membre inférieur, ou chirurgie sous anesthésie générale supérieure à 30 minutes, ou alitement supérieur à 3 jours survenu dans les 3 mois précédents, ou cancer actif dans les deux ans précédents ;

— mineures ou modérée : grossesse ou post-partum, contraception œstroprogestative ou traitement hormonal substitutif de la ménopause pris dans l'année précédant la MTEV, voyage supérieur à 6 heures.

Déficit en antithrombine

L'antithrombine inhibe de manière réversible les facteurs activés de la coagulation (surtout facteurs Xa et IIa). Le déficit est évoqué devant une diminution de l'activité cofacteur de l'héparine à confirmer sur un deuxième prélèvement qui permettra aussi de caractériser l'anomalie (tableau 3-IX). Dans les déficits de type II HBS (*Heparin Binding Site*) et IIPE (pléiotropiques, dans lequel la stabilité de la protéine est modifiée d'où une concentration plasmatique légèrement modifiée), le risque thrombotique est plus faible que dans les déficits type I (quantitatif) et II RS (*Reactive Site*). La limite inférieure de la normale est de 80 p. 100, les taux sont plus bas à la naissance et se corrigent vers 6 mois. Le déficit en antithrombine est retrouvé dans 1 à 2 p. 100 des MTEV primitives. Le risque relatif de MTEV associé au déficit en antithrombine est de l'ordre de 10 à 20 pour la majorité des hétérozygotes. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires survenant spontanément ou dans des situations à risque de thrombose chez l'adulte jeune (à partir de l'âge de la puberté).

Déficit en protéine C

La protéine C est activée (PCa) par la thombine fixée sur la thrombomodulaine à la surface de l'endothélium vasculaire. La PCa inactive rapidement les facteurs procoagulants VIIIa et Va par protéolyse. C'est une protéine vitamine K dépendante, le dosage doit donc être fait à distance (au moins un mois) de tout traitement par les antivitamines K. En cas de déficit, un deuxième prélèvement est nécessaire pour confirmer et caractériser le déficit. Le diagnostic est évoqué devant une activité anticoagulante inférieure à 70 p. 100 (*voir* tableau 3-IX). Cependant l'existence de taux entre 60 et 80 p. 100 dans la population normale et d'une variation en fonction de l'âge (taux diminués parfois jusqu'à 15 ans), rendent parfois le diagnostic difficile.

Un déficit hétérozygote est retrouvé dans 3 p. 100 des MTEV. Les déficits homozygotes ou hétérozygotes composites sont extrêmement rares avec des taux très bas (0 à 30 p. 100). La révélation clinique dans ces cas peut être très bruyante : purpura fulminans à la période

Tableau 3-IX **Différents types de déficits en antithrombine, protéine C et protéine S.**

Antithrombine (p. 100)	**Type I**	**Type II**		
		RS*	**HBS***	**PE**
Activité cofacteur de l'héparine	↓	↓	↓	limite
Activité antithrombine progressive	↓	↓	N	limite
Antigène	↓	↓	N	limite

Protéine C (p. 100)	**Type I**	**Type II**	
		AC*	**AM***
Activité anticoagulante	↓	↓	↓
Antigène	↓	N	N
Activité amidolytique	↓	N	↓

Protéine S (p. 100)	**Type I**	**Type II**	
		IIa*	**IIb***
Activité anticoagulante	↓	↓	↓
Protéine libre	↓	↓	N
Protéine S totale	↓	N	N

RS : *Reactive Site*, HBS : *Heparin Binding Site*, PE : pléiotropique. AC : activité coagulante, AM : activité amidolytique, IIa : déficit fraction libre, IIb : déficit fonctionnel. N : normal.

néonatale, nécroses tissulaires responsables de séquelles neurologiques importantes ou de nécroses cutanées. L'apport de concentrés en protéine C est alors indispensable. Le diagnostic prénatal peut être proposé aux parents pour les grossesses ultérieures. Les déficits qualitatifs représentent moins de 10 p. 100 des déficits en protéine C.

Déficit en protéine S

Seule la protéine S libre, cofacteur de la PCa, possède une activité anticoagulante. La protéine S, comme la protéine C, est une protéine

vitamine K-dépendante, la recherche de déficit doit donc se faire en dehors de tout traitement par AVK. Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité anticoagulante de la protéine S libre, le dosage immunologique de la protéine S libre et de la protéine S totale (libre et liée à la C4bBP [C4b *binding protein*]) (*voir* tableau 3-IX).

Les taux de protéine S varient en fonction de l'âge et du sexe. À la naissance, le taux est compris entre 20 et 50 p. 100, avec une normalisation vers l'âge de 6 mois. Chez les femmes avant la ménopause, la limite inférieure de la normale est proche de 50 p. 100. Chez les hommes et les femmes après la ménopause, elle est de 60 p. 100. Les taux de protéine S diminuent précocement au cours de la grossesse. Le déficit en protéine S est retrouvé chez 2 à 3 p. 100 des patients thrombophiliques. Dans la majorité des cas, les déficits sont hétérozygotes et modérés. Le risque de thrombose ne serait augmenté que pour des taux franchement bas (< 40 p. 100) avec un risque relatif de 5,6. Des déficits homozygotes (déficits sévères) sont possibles, donnant un tableau clinique semblable aux déficits sévères en protéine C. Les déficits acquis dus à des auto-anticorps dirigés contre la protéine S peuvent se compliquer d'accidents thrombotiques graves, et de lésions ecchymo-nécrotiques similaires à ce qui est observé au cours d'un purpura fulminans infectieux. Ces manifestations gravissimes, souvent accompagnées d'une coagulation intravasculaire disséminée, surviennent principalement chez l'enfant au décours d'un épisode infectieux, le plus souvent une varicelle. Un diagnostic précoce est indispensable pour permettre une prise en charge adaptée, capable de limiter l'extension des thromboses.

Polymorphisme 1691 G>A du gène du facteur V (FV Leiden)

Ce polymorphisme affecte l'arginine en position 506 du cofacteur V de la coagulation, située au niveau d'un des sites de clivage du facteur Va par la PCa. Il en résulte une **résistance à la PCa** (RPCA), créant un état d'hypercoagulabilité. Le diagnostic repose soit sur l'absence d'allongement du temps de céphaline plus activateur en présence de PCa, soit sur la mise en évidence de l'anomalie génétique par techniques de biologie moléculaire.

Ce polymorphisme représente le facteur de risque génétique de thrombose le plus fréquent dans le nord de l'Europe et aux États-Unis. Sa fréquence moyenne dans la population générale en France est de 5 p. 100. Le risque relatif de MTEV est augmenté de 5 à 10 fois chez les porteurs de la mutation à l'état hétérozygote mais les sujets porteurs peuvent rester asymptomatiques jusqu'à un âge avancé. Il est donc probable que la résistance à la PCa soit un facteur favorisant, mais non suffisant à la survenue de thrombose.

Polymorphisme 20210 G<A du gène de la prothrombine

Une substitution du gène de la prothrombine en position 20210, associée à une augmentation du taux de la prothrombine augmente le risque de thrombose. Le diagnostic repose uniquement sur la mise en évidence de l'anomalie génétique par techniques de biologie moléculaire. La prévalence de ce polymorphisme en Europe est d'environ 2 p. 100. Le risque relatif de thrombose chez les hétérozygotes est de 2 à 3.

Conduite à tenir devant de telles anomalies constitutionnelles

Toutes les anomalies en inhibiteurs physiologiques de la coagulation imposent de répéter les dosages et d'entreprendre une enquête familiale (les déficits sont dans la majorité des cas autosomiques dominants) pour affirmer le caractère constitutionnel. Le diagnostic fait, il est important que le sujet soit informé de son déficit, des situations à risque et qu'une carte soit faite, mentionnant le déficit et son type. Pour la conduite thérapeutique et préventive de ces déficits, il faut se reporter au chapitre sur la prise en charge des anomalies constitutionnelles de l'hémostase.

Thrombose et grossesse

Il existe un risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire au cours de la grossesse et surtout dans le post-partum. Ce risque augmente avec l'âge de la mère, l'alitement, la multiparité, la césarienne, l'existence d'antécédents de thromboses associés ou non à des anomalies congénitales ou acquises de la coagulation favorisant la thrombose. Dans le syndrome des antiphospholipides, le risque de thrombose veineuse et/ou artérielle et de fausse couche est très élevé. Lors de l'existence d'une thrombophilie, un traitement anticoagulant pendant la grossesse et en post-partum devra être discuté.

Thrombose chez le nouveau-né et l'enfant

L'incidence de la MTEV symptomatique chez l'enfant est bien moindre que chez l'adulte mais la période néonatale, à fortiori en cas de prématurité, constitue une période à risque car l'équilibre est fragile entre les facteurs procoagulants et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. La plupart des enfants qui thrombosent ont plusieurs facteurs de risque associés : maladie sous jacente (syndrome néphrotique, maladie cardiaque congénitale, tumeur) associées à des facteurs de risque acquis (cathéter centraux, infection, déshydratation) ou congénitaux (thrombophilie).

FACTEURS DE RISQUE ARTÉRIEL ET VEINEUX

Anticorps antiphospholipides

Les anticorps antiphospholipides lorsqu'ils surviennent dans un contexte de maladies auto-immunes peuvent s'accompagner de thromboses définissant ainsi le syndrome des antiphospholipides. Ces thromboses sont veineuses, mais aussi artérielles et touchent volontiers le même territoire en cas de récidives. Ces anticorps peuvent également apparaître de manière transitoire lors d'infection, de cancers, ou de manière complètement isolée, ils n'ont alors pas de conséquences cliniques.

Deux types de tests doivent être utilisés conjointement pour les mettre en évidence : des tests ELISA qui détectent les anticorps anticardiolipides et anti-β2GPI, et des tests de coagulation qui détectent l'effet inhibiteur de ces anticorps, appelés « anticoagulant lupique ou LA », vis-à-vis des phospholipides impliqués dans les tests de coagulation. La sensibilité des tests de coagulation vis-à-vis des LA dépend de leur concentration en phospholipide. Les tests de dépistage les plus utilisés en France sont le temps de céphaline plus activateur et le temps de venin vipère Russel dilué (dRVVT). Les tests de confirmation consistent à reproduire un test de dépistage en présence de fortes concentrations de phospholipides qui corrigent l'allongement des temps de coagulation.

Hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un acide aminé dérivé de la méthionine. Elle est dégradée dans la cellule soit en méthionine par méthylation par la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), soit en cystéine par transulfuraton, qui fait intervenir la cystathionine β-synthase. La concentration plasmatique normale de l'homocystéine est de 5 à 15 μmol/l. Les hyperhomocystéinémies faibles ou modérées d'origine constitutionnelles (déficit en cytathionine β-synthase ou variant thermolabile de la MTHFR) ou acquises (déficit vitaminique B_{12}, folates) sont des facteurs de risque de la maladie thrombotique artérielle. Le dosage de l'homocystéine n'est plus recommandé systématiquement dans le bilan de thrombophilie, sauf dans les formes graves de MTEV chez l'adulte jeune et l'enfant.

Hypofibrinolyse

Un état d'hypofibrinolyse est souvent observé au décours d'un épisode thrombotique. Il est difficile de savoir s'il en est la cause ou la conséquence. Les tests évaluant la fibrinolyse – lyse des euglobulines,

dosage de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI), de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) – sont peu sensibles et non réalisés en routine.

Une élévation de lipoprotéine a (Lp(a)) par homologie de structure avec le plasminogène favoriserait les thromboses en interférant dans la fibrinolyse. Son dosage aurait un intérêt chez l'enfant.

Dans certains cas, les dysfibrinogénémies détectées par un allongement des temps de thrombine et de reptilase et définies par une activité coagulante du fibrinogène inférieure au taux de la protéine immunoréactive peuvent être un facteur de risque de thrombose.

FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSES ARTÉRIELLES

La thrombose artérielle est caractérisée par un processus athéromateux chronique conduisant à une rupture de plaque, une agrégation plaquettaire et un défaut d'activité fibrinolytique intrinsèque suffisante pour lyser le thrombus. Lorsque les facteurs de risque classiques d'athérothrombose comme le tabagisme, l'hypertension, l'obésité ou le diabète ne sont retrouvés, d'autres facteurs hémostatiques et thrombotiques peuvent être recherchés, comme l'hyperhomoscystéinémie surtout chez le sujet jeune et les anticorps antiphospholipides. D'autres facteurs de risque ont été décrits dans des études épidémiologiques, mais à l'heure actuelle ils ne sont pas utilisables sur le plan individuel.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 157.

POUR EN SAVOIR PLUS

Anémie microcytaire

HERSHKO C, HOFFBRAND AV, KERET D et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematol Hematol, 2005 ; *90* : 585-595.

UMBREIT J. Iron deficiency: A concise review. Amer J Hematol, 2005 ; *78* : 225-231.

WEISS G, GOODNOUGH LT. Medical progress: Anemia of chronic disease. N Engl J Med, 2005 ; *352* : 1011-1023.

Anémie hémolytique

BOLTONMAGGS PHB, STEVENS RF, DODD NJ et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol, 2004 ; *126* : 455-474.

DACIE J. The immune haemolytic anaemias : a century of exciting progress in understanding. Br J Haematol, 2001 ; *114* : 770-785.

Anémie normocytaire normochrome arégénérative

HEIMPEL H. Congenital dyserythropoietic anemias: Epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. Ann Hematol, 2004 ; *83* : 613-621.

Thrombocytopénie

DRACHMAN JG. Inherited thrombocytopenia: When a low platelet count does not mean ITP. Blood, 2004 ; *103* : 390-398.

Neutropénie

JEW P, AEGK V. Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias. Semin Hematol, 2002 ; *39* : 113-120.

Interprétation d'une (des) anomalie(s) du bilan d'hémostase

FRESSINAUD E, VEYRADIER A, TRUCHAUD F et al. Screening for von Willebrand Disease with a new analyzer using high shear stress: A study of 60 cases. Blood, 1998 ; *91* : 1325-1331.

SAMAMA MM, ELALAMY J, CONARD J et al. Hémorragies et thromboses, du diagnostic au traitement. Paris, Éditions Masson, 2004, 427 pages.

SAMPOL I, ARNOUX D, BOUTIÈRE B. Manuel d'hémostase. 1re éd. Paris, Elsevier, 1995, 772 pages.

Thrombose chez le sujet jeune

ALHENC-GELAS M, AILLAUD MF, DELAHOUSSE B, FREYBURGER G, LE QUERREC, REBERG G. La recherche de facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolitique veineuse : état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. Sang Thrombose Vaisseaux, 2009 ; *21 (n° spécial)* : 12-39.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. Thrombophilie et grossesses. Recommandations, avril 2003. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272236/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires 2003.

PERNOD G, BIRON-ANDREANI C, MORANGE PE et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique : applications cliniques. Sang Thrombose Vaisseaux, 2009 ; *21 (n° spécial)* : 5-11.

YOUNG G, ALBISETTI M, BONDUEL M et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: A systematic review and meta-analyses of observational studies. Circulation, 2008 ; *118* : 1373-1382.

Chapitre 4

Principales maladies du sang

Sont regroupées dans ce chapitre les principales hémopathies que l'interne peut être amené à rencontrer. Les plus fréquentes sont de loin les hémopathies malignes.



HÉMOPATHIES MALIGNES : GÉNÉRALITÉS

B. Varet

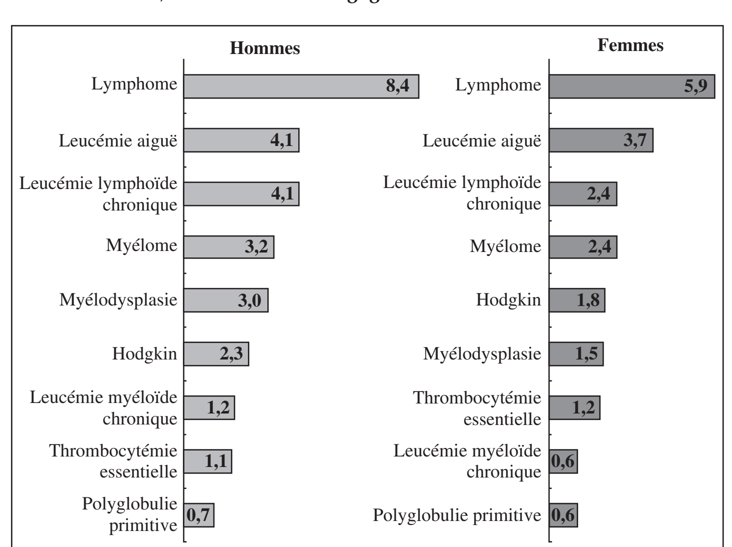
ÉPIDÉMIOLOGIE

Alors que certains pays, notamment au nord de l'Europe, enregistrent toutes leurs pathologies sur l'ensemble de leur territoire, la France ne dispose, concernant les hémopathies malignes, que d'un seul registre exhaustif : celui de la Côte-d'Or. Ce registre permet de préciser quelques données sans doute extrapolables à l'ensemble du pays :

— les hémopathies malignes représentent environ 7,5 p. 100 des cancers en France ;

— l'incidence des principales hémopathies est donnée dans la figure 4-1 (taux standardisé à la population mondiale pour 100 000 habitants, valeurs observées entre 1980 et 2001). Ces chiffres sont à confronter, à ceux beaucoup plus incertains, cités par les différents auteurs

Figure 4-1 **Incidence des principales hémopathies malignes en France. Registre des hémopathies malignes de la Côte d'Or 2005, reproduit avec l'autorisation du Pr. M.P. Carli, Université de Bourgogne.**



de cet ouvrage, pathologie par pathologie. Cela s'explique par les différences importantes d'une région du monde à l'autre (figure 4-2). Il existe également en France des différences importantes entre les villes et les campagnes, les hémopathies malignes étant plus fréquentes dans les populations urbaines (tableau 4-I) ;

— la fréquence des hémopathies malignes est stable en France et également dans le monde, sauf pour les lymphomes dont la fréquence augmente en France, comme dans le reste du monde de façon assez impressionnante (figure 4-3). Cette évolution paraît se ralentir ces dernières années ;

— la survie de chaque hémopathie maligne est généralement indiquée dans le chapitre qui lui est consacré. Ces survies sont en général celles qui sont observées dans le cadre d'essais thérapeutiques. L'étude des registres montre que l'espérance de vie réelle sur l'ensemble de la population porteuse de la pathologie est sensiblement inférieure. Cette différence s'explique malheureusement par des différences de prise en charge (précocité du diagnostic, qualité du traitement) avec des différences entre les pays. La figure 4-4 donne la survie à 5 ans et à 10 ans des principales hémopathies malignes telle qu'elle est observée en Côte-d'Or.

Figure 4-2 **Incidence des principales hémopathies malignes dans le monde. Registre des hémopathies malignes de la Côte d'Or 2005, reproduit avec l'autorisation du Pr. M.P. Carli, Université de Bourgogne.**

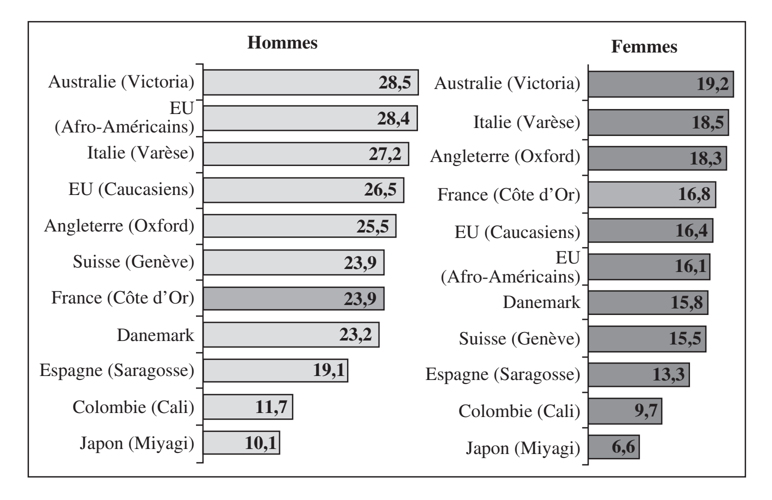


Tableau 4-I **Répartition de l'incidence des hémopathies malignes en secteurs urbain et rural (reproduit avec l'autorisation du Pr. M.P. Carli, Université de Bourgogne).**

		Toutes hémopathies	Lymphome	Myélome	LAM	Myélo-dysplasie	LLC
Urbain	– F	23,7**	6,6	2,7	2,3	1,8*	2,6
	– H	36,1**	9,5	3,3	2,7	4,1***	4,6
Rural	– F	18,7	4,8	2,1	2,1	1,1	2,2
	– H	25,8	6,5	3,2	2,0	1,9	3,8

* $p < 0{,}05$, ** $p < 0{,}01$, *** $p < 0{,}001$.
LAM : leucémie aiguë myéloïde, LLC : leucémie lymphoïde chronique, F : femme, H : homme.

CLASSIFICATIONS

Les classifications des hémopathies malignes représentent pour les non-hématologistes et sans doute aussi pour les internes, une jungle difficilement pénétrable, d'autant que ces classifications évoluent « sans arrêt ». On pourrait interpréter ces évolutions comme une volonté des hématologistes de rendre leur discipline incompréhensible aux autres. Il

Figure 4-3 **Incidence des lymphomes au cours du temps (1980-2001), reproduit avec l'autorisation du Pr. M.P. Carli, Université de Bourgogne (RHEMIO 2005).**

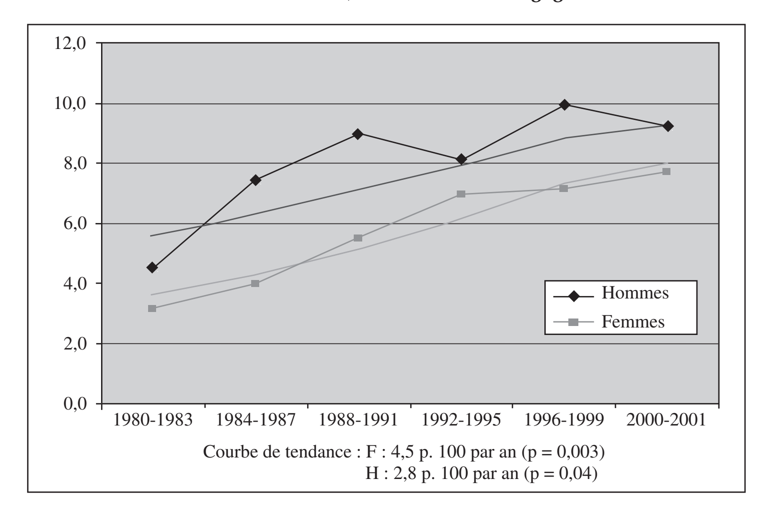
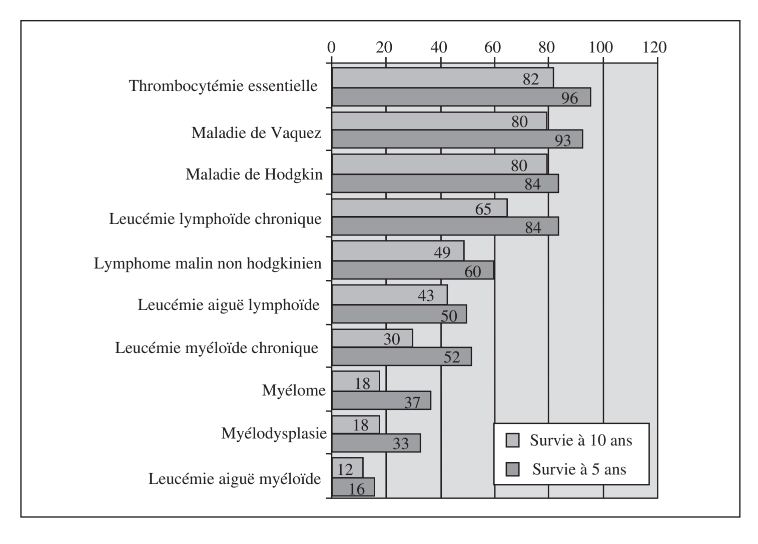


Figure 4-4 **Survie à 5 et 10 ans des principales hémopathies malignes, reproduit avec l'autorisation du Pr. M.P. Carli, Université de Bourgogne (RHEMIO 2005).**



n'en est rien, et ces classifications n'ont qu'un objectif : définir de plus en plus précisément les maladies afin de déterminer leur réponse aux thérapeutiques, et par là d'adapter ces thérapeutiques à chaque « groupe homogène ». Il n'était pas acquis a priori que les progrès physiopathologiques conduisent à identifier des classes de pathologies aux profils différents de réponses thérapeutiques. Cela a été néanmoins le cas pour une bonne partie des hémopathies malignes. Après que plusieurs groupes de travail spécialisés et réunis sur la base de la considération réciproque aient élaboré des classifications « internationales » comme la classification FAB ou « French American British » des leucémies aiguës et des myélodysplasies, la « Working Classification », puis la classification REAL des lymphomes malins, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dont c'est une des responsabilités, a réuni des groupes d'experts qui ont élaboré une classification des hémopathies malignes. Cette classification publiée en 1999 est devenue la référence incontournable. On retrouvera dans les chapitres leucémies aiguës, syndromes myélodysplasiques, lymphomes non hodgkiniens, les détails de cette classification. Le tableau 4-II représente la « porte d'entrée » de la classification de l'OMS, les tableaux suivants, celle des hémopathies myéloïdes (tableau 4-III), les grandes catégories d'hémopathies lymphoïdes (tableau 4-IV), la classification proposée pour les hémopathies lymphoïdes B (tableau 4-V) et pour les hémopathies lymphoïdes T (tableau 4-VI). Pour ces dernières, une classification beaucoup plus détaillée a été élaborée (*voir* p. 296-298). Parmi les principales innovations d'ordre général, il faut noter :

— l'identification d'une catégorie syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs répondant à la difficulté rencontrée pour classer certaines hémopathies ayant à la fois des caractéristiques de myélodysplasie et de myéloprolifération ;

— la modification de la frontière entre syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës. Suivant la classification de l'OMS, les hémopathies myéloïdes avec ≥ 20 p. 100 de blastes dans la moelle sont désormais classées comme des leucémies aiguës. Ce choix est justifié par l'évolution habituelle des anciennes « anémies réfractaires en transformation » (AREBT comportant 20 à 30 p. 100 de blastes) vers un tableau de leucémie aiguë.

Tableau 4-II **Classification de l'OMS (1999) des principales hémopathies malignes.**

Hémopathies myéloïdes
Hémopathies lymphoïdes
Pathologies mastocytaires
Hémopathies histiocytaires
Hémopathies inclassables

Tableau 4-III **Classification de l'OMS des hémopathies myéloïdes.**

Syndromes myéloprolifératifs
Leucémie myéloïde chronique (avec chromosome Philadelphie ou équivalent moléculaire)
Leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles
Leucémie chronique à éosinophiles/syndrome hyperéosinophilie
Myélofibrose chronique idiopathique (= splénomégalie myéloïde)
Polycythemia vera (= maladie de Vaquez)
Thrombocytémie essentielle (= thrombocytémie primitive)
Syndrome myéloprolifératif inclassable
Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs
Leucémie myélomonocytaire chronique
Leucémie myéloïde chronique atypique
Leucémie myélomonocytaire juvénile
Syndromes myélodysplasiques
Voir p. 274
Leucémies aiguës myéloïdes
Voir p. 187

Tableau 4-IV **Classification de l'OMS des hémopathies lymphoïdes.**

Hémopathies lymphoïdes B
Hémopathies lymphoïdes T/NK
Maladie de Hodgkin

Tableau 4-V **Classification de l'OMS des hémopathies malignes lymphoïde B.**

À précurseurs B
Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur B
Lymphome lymphoblastique à précurseur B
À cellules B matures
Leucémie lymphoïde chronique (+ lymphome lymphocytique)
Leucémie prolymphocytaire B
Lymphome lymphoplasmocytaire
Lymphome de la zone marginale splénique/extraganglionnaire
Leucémie à tricholeucocytes
Myélome/plasmocytome
Lymphome (folliculaire, manteau, diffus à grandes cellules B, Burkitt)

Plusieurs hémopathies rares ne sont pas abordées dans cet ouvrage, alors qu'elles sont énumérées dans cette classification. D'une part, la part qui leur serait consacrée serait disproportionnée au regard de leur fréquence et de la faible probabilité de les rencontrer en dehors

Tableau 4-VI **Classification de l'OMS des hémopathies lymphoïdes T.**

À précurseurs T
Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs T (lymphome lymphoblastique à précurseurs T)
À cellules T matures
Leucémie prolymphocytaire T
Leucémie à cellules T à grains (« LGL »)
Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome/leucémie adulte T (HTLV-1)
Mycosis fungoïde/syndrome de Sézary
Lymphome T anaplasique
Lymphome T périphérique
Lymphome T angio-immunoblastique « lympha décrite angio-immunoblastique »
Lymphomes T divers (rares) : NKT extraganglionnaire (nasal), lymphome T avec entéropathie, lymphome T gamma, delta-hépatosplénique, lymphome T à type de panniculite sous-cutanée

d'un exercice spécialisé. D'autre part, c'est particulièrement dans le domaine de ces maladies rares que la recherche bibliographique a une forte probabilité d'être plus instructive qu'un livre.

PRISE EN CHARGE

Les « principales » maladies de sang regroupées dans ce chapitre sont essentiellement celles qui sont prises en charge en milieu spécialisé, soit et surtout parce qu'il s'agit d'hémopathies malignes, soit parce qu'il s'agit d'hémopathies bénignes mais relativement fréquentes mettant potentiellement en jeu le pronostic vital. Les internes dans les services d'hématologie sont donc essentiellement confrontés à ces pathologies, soit pour prise en charge thérapeutique, soit pour avis extérieur ou en consultation. La gravité de ces pathologies, l'évolution parfois brutale des progrès thérapeutiques imposent que les patients qui en sont atteints soient pris en charge en milieu spécialisé ou au minimum dans une structure en relation avec un service spécialisé. Le modèle des réseaux de cancérologie est parfaitement transposable à l'hématologie avec, pour principale différence, que les « centres de références » en hématologie sont très généralement situés dans les CHU, alors que les « centres de références » de cancérologie sont plus souvent dans les Centres de lutte contre le cancer. L'essai thérapeutique contrôlé, qui s'est progressivement imposé à tous les hématologistes depuis 40 ans, est l'instrument fondamental des avancées thérapeutiques scientifiques et tous les internes des services d'hématologie se trouveront asso-

ciés à de tels essais. La formation à l'essai thérapeutique et d'une façon plus générale la recherche clinique sont indispensables (*voir* chapitre 19).

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 354

LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE

A. Buzyn

DÉFINITION

Il s'agit d'une prolifération maligne du tissu hématopoïétique caractérisée par une expansion clonale de cellules immatures de la lignée lymphoïde. La fréquence des leucémies aiguës est de 3 pour 100 000 habitants/an dans les pays occidentaux. C'est la plus fréquente des leucémies aiguës de l'enfant, en revanche, après 15 ans, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont moins fréquentes que les leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Circonstances du diagnostic

Le tableau clinique est variable. Il associe le plus fréquemment :

— une pancytopénie (pâleur, syndrome hémorragique, état infectieux) ;

— un syndrome tumoral modéré atteignant les organes hématopoïétiques (petites adénopathies diffuses, symétriques, indolores, splénomégalie et/ou hépatomégalie), présent chez deux tiers des patients ;

— des douleurs osseuses spontanées présentes dans 10 p. 100 des cas qui sont diffuses, prédominant aux diaphyses proximales et réveillées par la pression. Elles peuvent être révélatrices et source d'incertitudes diagnostiques si l'hémogramme est normal, omis ou mal interprété.

Il existe une fièvre dans 25 p. 100 des cas au diagnostic, qui peut être spécifique (controversé) ou traduire un état infectieux en cas de neutropénie. Les atteintes neurologiques initiales, méningite blastique ou atteinte des nerfs crâniens, sont rares (5 p. 100 des cas).

Chez l'enfant, l'atteinte testiculaire est présente dans 1 p. 100 des cas au diagnostic, mais est une localisation de rechute extrêmement fréquente. Il existe radiologiquement des bandes claires métaphysaires spécifiques, correspondant à l'ostéolyse osseuse.

Diagnostic hématologique

Hémogramme

L'hémogramme suffit le plus souvent à évoquer le diagnostic en montrant :
— une anémie normochrome normocytaire arégénérative ;
— une neutropénie ;
— une thrombopénie ;
— des cellules blastiques circulantes qui peuvent cependant manquer.

Myélogramme

Il est indispensable pour confirmer le diagnostic et compléter le bilan. Il permet de pratiquer le caryotype, l'immunophénotypage, la biologie moléculaire. Il doit être réalisé devant toute pancytopénie, même en l'absence de cellules blastiques circulantes. Une myélofibrose réticulinique importante (fréquente dans les LAL) gêne parfois l'aspiration et une biopsie médullaire est alors nécessaire au diagnostic. Le frottis riche montre une infiltration avec, par définition, plus de 20 p. 100 de blastes sans grains. Une nécrose médullaire massive peut compliquer l'interprétation du frottis en masquant l'infiltration blastique. Elle est de mauvais pronostic et s'accompagne de douleurs osseuses importantes.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il ne se pose qu'au stade de l'interprétation cytologique.
• Envahissement médullaire d'un lymphome lymphoblastique, distinction purement sémantique.
• Acutisation d'emblée d'une leucémie myéloïde chronique en leucémie aiguë lymphoblastique (évoquée s'il existe une splénomégalie volumineuse ou une myélémie).
• Métastases médullaires des sympathoblastomes de l'enfant (sécrétion de catécholamines), absence de CD45 (antigène panleucocytaire)

sur les cellules tumorales éliminant le diagnostic d'atteinte de la lignée lymphoïde.

• Mononucléose infectieuse : l'examen cytologique sanguin est suffisant entre des mains compétentes. Si le myélogramme était néanmoins réalisé, il redresserait le diagnostic.

BILAN

Pronostic

Cytologie (Tableau 4-VII)

Les blastes de LAL sont de taille moyenne ou petite, le noyau est nucléolé et a une chromatine fine. Le cytoplasme est réduit, sans grains. En immunocytochimie, les peroxydases sont négatives.

L'examen morphologique permet essentiellement de distinguer les LAL3 de type Burkitt (cellules de plus grande taille que les blastes des autres LAL, noyau à chromatine dense nucléolé, cytoplasme basophile avec présence de vacuoles) des LAL1 ou 2, la distinction entre ces deux dernières catégories n'ayant pratiquement plus d'intérêt.

Remarque : la distinction avec un lymphome disséminé à la moelle est facile sauf dans les LAL3 type Burkitt où les cellules sont iden-

Tableau 4-VII **Cytologie des leucémies aiguës lymphoblastiques : classification FAB** (*d'après* Schaison G, Baruchel A, Leblanc T. Hématologie de l'enfant. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1995, 640 pages).

	L1	L2	L3
Taille cellule	Petite, dispersée, fine	Grande, hétérogène	Grande, homogène
Chromatine	Homogène	Variable	Variable
Noyau	Régulier, rond	Irrégulier, encoché	Régulier, rond ou ovale
Nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
Rapport N/C	Élevé	Moins élevé	Moyen
Basophilie	Faible	Variable, parfois intense	Très intense
Vacuoles	Présence variable	Présence variable	Présentes et volumineuses

tiques à celles du lymphome, en cytologie, en immunophénotype et en caryotype. C'est l'atteinte prédominante de la moelle et du sang qui sert de base à la distinction.

Immunophénotype

Il permet de caractériser la lignée T ou B et le stade de maturation (tableau 4-VIII).

Soixante-quinze p. 100 des LAL de l'adulte sont de la lignée B. Vingt à 40 p. 100 expriment aussi des marqueurs myéloïdes (CD13, CD14, CD33) dont la valeur pronostique reste controversée (LAL « biphénotypique »). L'expression de CD34 est plus fréquente chez les personnes âgées et dans les LALPh+.

Les LAL T représentent 15 à 25 p. 100 des LAL selon l'âge et leurs particularités sont précisées p. 171.

Dix p. 100 des LAL ont un phénotype non T, non B, et représentent des cellules très précoces dans la différenciation lymphoïde. La biologie moléculaire permet d'affirmer leur appartenance à la lignée lymphoïde, lorsqu'il existe un réarrangement des gènes soit du TCR, soit des immunoglobulines. Certains marqueurs myéloïdes peuvent être présents, rendant alors la distinction entre la lignée lymphoïde et myéloïde difficile.

Chez l'enfant, la majorité des LAL possèdent le marqueur CD10 ou CALLA (*Common Acute Lymphobastic Leukemia Antigen*) et n'ont pas d'immunoglobuline intracytoplasmique. Ce phénotype est corrélé à un bon pronostic.

Tableau 4-VIII **Immunophénotype des leucémies aiguës lymphoblastiques et stade de maturation.**

Phénotype T					
Plus précoce					Plus tardif
CD7	CD5	CD1	CD2	CD3	CD4 CD8
Phénotype B					
Plus précoce					Plus tardif
HLA-DR	CD19	CD10 = CALLA	CD20	Chaîne μ intra-cytoplasmique	Ig de surface
		Pro B		Pré-B	B mature = Burkitt

Caryotype

Il peut être effectué sur la moelle ou à partir des cellules sanguines, si le pourcentage de blastes circulants est suffisant. Il doit être prélevé avant la mise en route de la chimiothérapie si l'on veut obtenir des cellules en mitose.

Il est anormal dans 50 p. 100 des cas environ, et son résultat est indispensable pour la conduite à tenir ultérieure (décision d'intensification thérapeutique).

Certaines anomalies récurrentes sont associées à un mécanisme moléculaire connu et sont de mauvais pronostic.

- Le chromosome Ph correspondant au petit chromosome 22 de la t(9;22) peut donner un produit chimérique, détectable en biologie moléculaire, de 210 kDa (comme dans les LMC et il peut alors s'agir d'une transformation aiguë de LMC) ou plus souvent de 190 kDa (LAL « de novo »). Ce chromosome « Philadelphie » est présent dans environ 5 p. 100 des LAL de l'enfant, 20 p. 100 des LAL de l'adulte, et sa fréquence augmente avec l'âge.
- Les LAL3 sont associées avec les t(8;14), t(8;2), t(8;22) qui juxtaposent l'oncogène c-myc à une chaîne lourde ou légère (kappa ou lambda) d'immunoglobuline comme dans le lymphome de Burkitt (*voir* p. 303).
- La t(4;11) (q21;q23), associée aux LAL biphénotypiques, juxtapose MLL (chromosome 11q23) à AF4 et est de mauvais pronostic.
- La t(1;19) (q21;q13) induit une fusion entre le gène E2A sur le chromosome 19 et PBX sur le chromosome 1. Elle est plus fréquente chez l'adulte jeune.
- La t(11;14) est présente dans 25 p. 100 des LAL T. 14q11 est la localisation du gène alpha et delta du TCR.
- De très nombreuses translocations plus rares ont été identifiées.
- En cas d'échec du caryotype, la technique d'hybridation in situ (FISH) sur noyau interphasique, utilisant des sondes fluorescentes spécifiques de ces différents gènes, peut permettre d'identifier les anomalies chromosomiques les plus fréquentes.

Chez l'enfant, la translocation la plus commune, la t(12;21) à l'origine du transcrit de fusion TEL-AML1, et l'hyperploïdie > 50 chromosomes sont de bon pronostic.

Apport de la biologie moléculaire

Elle permet de détecter les translocations ou mutations au niveau moléculaire lorsque le caryotype est un échec ou semble normal, et de suivre la maladie résiduelle au cours des différentes phases du traitement.

Même lorsqu'il n'y a pas d'anomalie moléculaire, la maladie résiduelle peut être évaluée sur l'étude du réarrangement des gènes des immunoglobulines pour les LAL de la lignée B ou des gènes du TCR

pour les LAL de la lignée T. Chaque réarrangement est en effet spécifique d'un clone malin. La technique actuellement utilisée est la PCR et la sensibilité de la technique varie selon les réarrangements. La persistance d'un réarrangement détectable en fin de traitement ou l'augmentation du signal en PCR quantitative sont des facteurs prédictifs majeurs de la rechute et guident actuellement les adaptations thérapeutiques.

Facteurs pronostiques indépendants

Ce sont les facteurs pronostiques au diagnostic qui apparaissent le plus fréquemment associés à un risque de rechute et à une diminution de la survie. Quelques-uns ne sont retrouvés qu'avec certains protocoles de chimiothérapie, et sont de mauvais pronostic :

— l'âge (le pronostic diminue régulièrement avec l'âge) ;
— l'hyperleucocytose supérieure à 20 000 globules blancs/mm^3 ;
— l'atteinte neurologique d'emblée ;
— le phénotype non T ;
— les anomalies cytogénétiques [la t(9;22), la t(4;11), la t(1;19), la t(8;14)] ;
— un caryotype complexe ;
— un délai important pour l'obtention de la première rémission complète.

Chez l'enfant, ces critères sont très nombreux et bien définis (tableau 4-IX).

Principales entités clinico-biologiques

Certains aspects cytologiques, immunologiques et/ou caryotypiques correspondent à des tableaux cliniques et éventuellement à des pronostics particuliers (tableau 4-X).

LAL B mature. Elle est définie par la présence d'une immunoglobuline de surface (phénotype B mature) et d'une cytologie particulière (L3). On retrouve, comme dans les lymphomes de Burkitt, la translocation t(8;14), t(2;8) ou t(8;22). Le caryotype est parfois normal, mais on retrouve le réarrangement de c-myc en FISH. Elle peut être considérée comme une forme d'emblée disséminée à la moelle osseuse de ce lymphome, et la masse tumorale extramédullaire est souvent très importante, intéressant les ganglions abdominaux et le système nerveux central. Ces leucémies ont un temps de doublement rapide, avec une hyperleucocytose parfois importante et un taux de lactate déshydrogénase (LDH) très élevé. Le risque essentiel est un syndrome de lyse aiguë lors de la mise en route de la chimiothérapie ou d'une simple corticothérapie (même à faible dose). De nouvelles chimiothérapies très intensives, prenant en compte le risque de rechute dans le système nerveux central, ont apporté des résultats très encourageants en survie.

Tableau 4-IX **Principaux facteurs de mauvais pronostic des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.**

Facteurs cliniques
Âge : si < 12 mois et surtout < 6 mois
Âge : si > 10 ans et surtout > 15 ans
Sexe : masculin
Race : noire
Syndrome tumoral
Élargissement médiastinal
Facteurs biologiques
GB > 100 000/mm^3
Hb > 10 g/dl
Facteurs cytologiques
FAB L2 (+/–)
Immunologiques CALLA–
Immunophénotypage pré-B (+/–)
Immunophénotypage B immature (stades I-II)
Immunophénotypage T
Antigènes myéloïdes (biphénotypiques)
Facteurs cytogénétiques
Hypoploïdies, tétraploïdie
t(9;22), t(4;11)
Facteurs thérapeutiques
Corticorésistance et chimiorésistance initiale
Niveau de maladie résiduelle élevé à l'issue de l'induction

LAL pré-B. À l'immunophénotype, on retrouve une chaîne lourde d'immunoglobuline intracytoplasique. Les leucémies pré-B représentent 15 à 20 p. 100 des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant et 20 p. 100 des LAL de l'adulte. Les cellules sont CALLA+ (CD10). Trente p. 100 de ces LAL s'accompagnent d'une translocation t(1;19) de mauvais pronostic.

LAL T. Elles représentent 15 à 20 p. 100 des LAL de l'enfant et sont plus fréquentes chez les garçons, et 25 p. 100 des LAL de l'adulte. Il existe fréquemment une volumineuse tumeur médiastinale associée, une atteinte du système nerveux central et une hyperleucocytose supérieure à 100 000/mm^3. Le pronostic, avec les chimiothérapies actuelles utilisant de la L-asparaginase et de fortes doses de cyclophosphamide, semble meilleur que dans les LAL de la lignée B. Des anomalies moléculaires récemment identifiées, retrouvées dans 50 p. 100 des LAL T, sont en cours d'évaluation pour leur valeur pronostique.

LAL Ph+. Elles se caractérisent par une positivité quasi constante du CD34+ et des marqueurs myéloïdes, et par un pronostic anciennement effroyable. Le diagnostic est fait par le caryotype qui retrouve le chromosome Ph ou, en cas d'échec l'examen en FISH. La recherche du transcrit BCR-ABL en biologie moléculaire est systématique dans le bilan d'une

Tableau 4-X **Fréquence, pronostic et anomalies cytogénétiques des différents immunophénotypes des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte** (*d'après* Copelan E, McGuire E. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood, 1995 ; *85* : 1151-1168).

Stade de différenciation	Phénotype	Fréquence	Pronostic	Anomalies cytogénétiques associées
Pro-B	CD19+ S Ig– C Ig–	50 p. 100	Favorable en l'absence de translocation	t(4;11), t(9;22)
Pré-B	CD19+ S Ig– C Ig+	20 p. 100	Intermédiaire	t(4;11), t(1;19)
B mature	CD19+ CD22+ S Ig+ C Ig–	4 p. 100	Mauvais	t(8;14), t(8;22) t(2;8)
Pré-T	CD7+ CD3+	6 p. 100	Mauvais	–
T	CD1, CD3, CD4, CD7, CD8	20 p. 100	Bon	Translocation touchant le TCR αδ (14q11) ou TCR β (7q34)

NB : la présence d'anomalies cytogénétiques aggrave généralement le pronostic comparé aux **leucémies aiguës lymphoblastiques** de même phénotype sans translocation.

LAL et permet de mettre en évidence des translocations cryptiques. Il est essentiel de repérer cette entité du fait de l'efficacité d'un traitement ciblé par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ABL [ITK]), l'imatinib.

LAL « communes ». Elles sont définies par la présence de l'antigène CALLA (CD10) et DR, et ne possèdent ni marqueur T, ni immunoglobuline de surface ou intracytoplasmique. Elles représentent 55 à 65 p. 100 des LAL de l'enfant et 50 p. 100 des LAL de l'adulte. Elles sont a priori de « bon » pronostic.

Leucémie aiguë biphénotypique. Le caractère biphénotypique accompagne fréquemment les leucémies avec la translocation t(4;11). Le tableau est celui d'une LAL avec hyperleucocytose et splénomégalie. Les cellules ont à la fois un phénotype pré-B (CD10 –, CD19+, Ig cytoplasmique) et un phénotype myélomonocytaire (CD13, CD14, CD33, CD4). Le pronostic est mauvais.

Bilan pré-thérapeutique

• Clinique : aires ganglionnaires, testicules, syndrome méningé ou atteinte des nerfs crâniens, recherche d'un foyer infectieux.
• Radiologique : recherche d'un gros médiastin.
• Électrocardiogramme et échographie cardiaque pré-thérapeutiques (avant l'usage des anthracyclines), en particulier chez les sujets âgés.
• Fond d'œil (en cas de signe d'appel).
• Ponction lombaire : à la recherche d'une atteinte neuroméningée initiale qui peut être latente cliniquement. En cas d'atteinte clinique d'une racine d'un nerf, l'IRM peut montrer une infiltration périradiculaire, car le liquide céphalorachidien peut être acellulaire, sans blaste. De toute façon, l'atteinte clinique signe une atteinte du système nerveux central.
• Biologique : groupe sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), phénotype érythrocytaire complet, hémostase complète (fibrine, produit de dégradation de la fibrine [PDF] et D-dimères à la recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée [CIVD]). Ionogramme sanguin et urinaire, bilan hépatique, uricémie (les LAL hyperleucocytaires ont souvent une hyperuricémie très élevée entraînant un risque rénal). Bilan phosphocalcique. Bilan hépatique à la recherche d'une atteinte hépatique et d'une insuffisance hépatocellulaire. Dosage de la LDH.
• Infectieux (vérifier l'absence de stérilet chez la femme, foyers stomatologiques).
• Sérologies virales (VIH, hépatite B, hépatite C) avant toute transfusion.
• Typage HLA du malade et de la fratrie le plus rapidement possible, si l'âge du patient est inférieur à 55 ans.

TRAITEMENT

Le traitement des leucémies lymphoblastiques a représenté le premier succès des chimiothérapies. C'est aussi avec les LAL que sont apparus, dans les années 1960, les protocoles « randomisés » multicentriques qui ont permis des progrès réguliers. Actuellement chez l'enfant, et depuis peu chez l'adulte, les traitements sont adaptés au pronostic déterminé au diagnostic (âge, phénotype, caryotype, nombre de globules blancs) et à la réponse thérapeutique initiale. Les LAL de risque « standard » sont traitées moins agressivement que les LAL « à haut risque ». Les ITK sont maintenant systématiquement associés dès le début du traitement de chimiothérapie, dès que le diagnostic de LAL Ph est posé.

Traitement d'induction

Il a pour objectif de faire passer la masse des cellules leucémiques de l'organisme de 10^{12} à environ 10^9 cellules. La rémission complète est définie dans le monde entier par un hémogramme normal avec une moelle de richesse normale comportant moins de 5 p. 100 de blastes. À ce stade, la maladie n'est donc plus détectable cytologiquement, mais elle est en général toujours détectée par les techniques de biologie moléculaire (maladie résiduelle). Les meilleurs résultats en termes d'obtention de rémission complète et de morbidité sont obtenus avec des polychimiothérapies reposant sur une association de vincristine, d'anthracyclines et de corticoïdes. On y associe dans la plupart des protocoles et, en particulier, dans le protocole national de traitement des LAL de l'adulte, le cyclophosphamide et la L-asparaginase. Une intensification du traitement d'induction par de fortes doses de cytarabine accroît la toxicité sans améliorer la proportion de patients atteignant la rémission complète. On obtient avec ce type de traitement d'induction 80 p. 100 de rémissions complètes avec une mortalité de 3 à 17 p. 100. La rapidité d'obtention de la rémission complète est un facteur pronostique majeur.

La prévention du syndrome de lyse est primordiale dans les LAL hyperleucocytaires. Le risque infectieux au cours de l'aplasie post-induction doit prendre en compte l'importance de la neutropénie, mais également la corticothérapie avec un risque accru de pneumocystoses et d'aspergilloses.

Pratique du traitement d'induction

Elle est très voisine de celle du traitement des LAM chez l'adulte. Cependant l'aplasie est généralement plus progressivement installée et moins profonde nécessitant des précautions d'asepsie souvent plus légères. Néanmoins la corticothérapie majore les risques infectieux chez le patient neutropénique et peut masquer le début de la fièvre. Une couverture antibioprophylactique à large spectre IV est donc recommandée chez le patient en aplasie et recevant des corticoïdes. De plus, le risque d'aspergillose est à prendre en considération chez les sujets jeunes éventuellement candidats à une allogreffe en première rémission. Chez l'enfant, le traitement d'une LAL de risque standard peut presque s'envisager en ambulatoire.

Urgences thérapeutiques

Une hyperleucocytose supérieure à 200 000/mm^3 entraîne un risque de leucostase, de CIVD et d'hypofibrinémie par insuffisance hépatocellulaire. La leucostase est souvent tardive dans les LAL, car les blastes sont de petite taille. En revanche, le risque de CIVD est important. On

peut, en cas d'urgence, discuter une cytaphérèse. L'insuffisance hépatocellulaire est liée à l'infiltration du foie par les blastes, et le traitement est la chimiothérapie.

La LAL de type Burkitt ou LAL3 expose à un syndrome de lyse massif (*voir* p. 528), généralement spontané avec des LDH très élevées, aggravées par la chimiothérapie, en particulier les corticoïdes même à faible dose. Le risque majeur est l'acidose lactique qui survient en quelques heures. Devant une suspicion de leucémie aiguë de type Burkitt (syndrome tumoral, atteinte abdominale chez un patient jeune) et, d'une façon générale, devant toute leucémie aiguë hyperleucocytaire, à cinétique rapide et avec LDH très élevées, une hyperhydratation doit être débutée sans attendre plus de précision cytologique.

Pour les LAL Ph, l'efficacité initiale des ITK permet de réduire les doses de chimiothérapie à l'induction, et pour les traitements ultérieurs. Il a permis de considérablement augmenter le nombre de patient atteignant la rémission complète. En revanche, utilisé en monothérapie, les rémissions ne sont que de courte durée (médiane < 3 mois). Il permet donc, en association avec les chimiothérapies conventionnelles, de maintenir les patients en rémission complète jusqu'à ce qu'il soit possible de réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou une autogreffe si les patients n'ont pas de donneur et sont en rémission complète moléculaire. Un traitement d'entretien post-autogreffe est la règle.

Traitement de post-induction

En l'absence de traitement après l'obtention de la « rémission complète », la rechute est constatée généralement en quelques semaines. L'étude de l'évolution de la « maladie résiduelle » suggère que les traitements de post-induction permettent une diminution progressive du nombre des cellules leucémiques, jusqu'à descendre au-dessous du seuil de détection (ce qui ne signifie pas leur éradication). Ces traitements de post-induction comportent, de façon variable selon les âges, les types de pronostics et les protocoles, des phases de consolidation, de réinduction (ou intensification retardée), de maintenance et de prévention des rechutes du système nerveux central. L'allogreffe et l'autogreffe représentent des formes plus lourdes de « consolidation ».

Consolidation/intensification

Cette phase du traitement vise à éradiquer les cellules leucémiques résiduelles.

Consolidation. Les agents utilisés dans le traitement de consolidation sont le méthotrexate, le cyclophosphamide, l'asparaginase, la cytarabine et l'étoposide, parfois utilisés à très forte dose. Ils peuvent

être associés à la 6-mercaptopurine. Ce traitement dure 1 à 3 mois après le traitement d'induction et est généralement moins intensif.

Les phénotypes T nécessitent une association de cyclophosphamide et de cytarabine séquentielle en consolidation et, depuis que ces traitements sont utilisés, ces LAL ont un meilleur pronostic.

Intensification. Cette phase de chimiothérapie lourde similaire à l'induction est réalisée après la rémission complète à des moments variables selon les protocoles et semble avoir un intérêt lorsqu'elle n'est pas trop précoce. La place de la cytarabine à forte dose, utilisée comme dans les traitements de LAM, est par exemple controversée car elle impose une hospitalisation et augmente la mortalité toxique. Cependant, les équipes allemandes ont pu montrer un bénéfice en termes de durée de rémission complète. Le protocole français reprend actuellement le schéma thérapeutique de l'induction.

Chez l'enfant, les résultats se sont considérablement améliorés avec l'utilisation de méthotrexate à forte dose (3 à 8 g/m^2) suivi d'acide folinique et des protocoles d'intensification thérapeutique.

Réinductions

Des réinductions associant les mêmes produits que le traitement initial ou des VAD séquentiels (vincristine, doxorubicine, dexaméthasone) semblent donner de bons résultats en termes de survie chez l'adulte (40 p. 100 contre 15 p. 100). Elles sont effectuées mensuellement au cours du début du traitement d'entretien. Leur intérêt chez l'enfant est démontré pour les risques faibles et intermédiaires.

Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien est indispensable et dure généralement 24 mois. Il utilise une chimiothérapie à faible dose continue non aplasiante, permettant au patient d'avoir une vie normale : il associe deux produits indispensables dans la prise en charge des LAL : le méthotrexate (hebdomadaire) et la 6-mercaptopurine (quotidienne). On lui associe pendant la première année des cures mensuelles de réinduction, très légères, basées sur la vincristine et les corticoïdes.

Chez l'enfant, la 6-mercaptopurine a un métabolisme variable (*voir* p. 417) et il est montré que le maintien d'un chiffre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 500/mm^3 lors du traitement d'entretien est associé à un plus faible risque de rechute. La durée du traitement d'entretien chez les enfants a été réduite de 5 à 3 ans, voire 2 ans dans les formes à haut risque qui rechutent vite ou chez les filles ayant une LAL de bas risque.

Les LAL3 ne bénéficient pas d'un traitement d'entretien, mais d'un traitement intensif, court utilisant du cyclophosphamide alternant avec du méthotrexate à forte dose, et de la cytosine-arabinoside.

Prévention des rechutes dans le système nerveux central

Le système nerveux central est un sanctuaire pour les cellules leucémiques, car peu de substances y atteignent des concentrations cytotoxiques en dehors du méthotrexate à haute dose. La prévention des atteintes du système nerveux central doit être systématique et comprend au minimum 6 injections intrathécales de chimiothérapie dans la première phase du traitement, permettant d'éviter l'irradiation spinale. La radiothérapie neuroméningée prophylactique à 15 Gy ou 24 Gy jusqu'à C2 permet de diminuer le risque de rechute méningée, surtout en association avec des injections intrathécales de méthotrexate. Cette radiothérapie doit être effectuée précocement après le traitement d'induction, car tout délai augmente le risque de rechute. Elle se fait en 2 semaines, soit 10 séances. Une irradiation à 15 Gy permet d'effectuer un jour une irradiation corporelle totale pour le conditionnement d'une éventuelle allo- ou autogreffe.

Chez l'enfant, à 24 Gy, la toxicité n'est pas nulle. On peut observer un retard staturo-pondéral et pubertaire, des difficultés scolaires, des cataractes et surtout des tumeurs radio-induites. Il semble que les résultats en termes de rechute soient équivalents à 18 Gy. L'irradiation neuroméningée ne doit pas être pratiquée avant 1 an.

> En l'absence de prophylaxie, l'incidence des rechutes méningées est supérieure à 50 p. 100.

Place des greffes de moelle

Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique

La LAL reste une indication classique de greffe à conditionnement myélo-ablatif standard reposant sur une irradiation corporelle totale à 12 Gy. Les conditionnements autres n'ont pas encore fait la preuve de leur équivalence dans cette pathologie. Sur les grandes séries, il n'y a pas de différence significative en termes de survie globale entre allogreffe (50 p. 100) et chimiothérapie (40 p. 100) lorsque les greffes ont lieu en première rémission complète. Il y a moins de rechutes, mais plus de mortalité liée à la greffe. En revanche, l'allogreffe apporte un bénéfice lorsqu'elle est effectuée au stade de première rémission complète chez les patients à haut risque de rechute comme les LAL Ph+ (la survie sans rechute est de 30 p. 100 après greffe, alors que la survie est inférieure à 10 p. 100 après chimiothérapie), translocation t(4;11) ou t(1;9), hyperleucocytaires, long délai entre le diagnostic et l'obtention de la rémission complète. Mais ces facteurs pronostiques défavorables pour la chimiothérapie le sont malheureusement aussi pour l'allogreffe. Pour les autres patients, comme en pédiatrie, elle

est proposée après l'obtention de la deuxième rémission complète. Les études les plus récentes montrent qu'elle devrait être proposée en fonction du niveau de maladie résiduelle persistante en fin d'induction qui semble être le facteur prédictif de rechute le plus fort.

Dans les LAL réfractaires, l'allogreffe donne une survie sans rechute (DFS) d'environ 20 p. 100.

Chez l'enfant, elle est effectuée au stade de la deuxième rémission complète pour les LAL à risque standard, car la chimiothérapie donne de très bons résultats (> 80 p. 100) et en première RC s'il existe un facteur pronostique défavorable. Les résultats des greffes géno-identiques effectuées en première rémission complète sont de 70 p. 100 de survie et d'environ 50 à 60 p. 100 de survie en deuxième rémission.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques autologue

Des résultats encourageants ont été obtenus dans certaines études en deuxième rémission complète avec une DFS d'environ 20 p. 100. Le facteur pronostique prédominant est la durée de la première rémission complète. En effet, si cette première rémission complète a une durée de plus de 2 ans, la DFS atteint alors 40 à 50 p. 100. Toutefois, il existe un biais de sélection de ces patients pouvant expliquer ces bons résultats relatifs, car l'autogreffe est en fait rarement réalisée au stade de deuxième rémission (moins de 30 p. 100 des cas). En effet, il faut un délai minimum entre l'obtention de la deuxième rémission complète et la greffe, et un certain nombre de patients rechutent entre-temps.

Lorsque l'autogreffe est effectuée lors de la première rémission complète, il n'y a pas de différence significative avec les résultats de la chimiothérapie. Elle est peut-être à réserver aux patients à haut risque qui ne peuvent pas bénéficier de l'allogreffe. La plupart des protocoles ont abandonné cette stratégie thérapeutique ou l'associent à un traitement d'entretien après l'autogreffe. C'est le cas du protocole national de traitement des LAL Ph+ qui recommande l'autogreffe lorsque les patients n'ont pas de donneur HLA-compatible et qu'ils sont en très bonne réponse moléculaire sous ITK.

Résultats

Chez l'adulte, les résultats sont décevants avec 80 p. 100 de rémission complète, mais autour de 35 p. 100 de survie à 5 ans selon les études, tous facteurs de risque confondus. La greffe n'est pas effectuée en première rémission complète pour les patients à risque standard, car la qualité de vie est meilleure lorsque ceux-ci sont guéris par chimiothérapie seule. Cependant, l'obtention d'une deuxième rémission n'est pas toujours possible (20 à 40 p. 100), ce qui rend la réalisation d'une

allogreffe de moelle en deuxième rémission complète parfois difficile. Les résultats sont alors de 20 à 30 p. 100 de survie à long terme.

L'évaluation individuelle du risque de rechute est la meilleure approche du traitement dès le diagnostic, ou en fonction de la réponse précoce de ce dernier.

Ainsi, les patients ayant une LAL Ph+ avaient, jusqu'à l'arrivée des ITK, une chance de survie inférieure à 10 p. 100 à 2 ans. Chez ces patients, le bénéfice de la greffe de moelle allogénique en première rémission complète est évident et la DFS à long terme atteint alors 30 p. 100. La plupart des protocoles proposent ainsi une intensification par une greffe allogénique pour les patients à haut risque de rechute. **Les résultats chez les patients âgés** de plus de 60 ans sont en revanche décevants car, bien que la proportion de décès toxiques au cours de la chimiothérapie soit acceptable, le risque est celui de la résistance primaire de la leucémie au traitement d'induction. La médiane de survie n'excède pas 12 mois. Cela peut en partie être expliqué par la plus forte proportion de LAL Ph+ avec l'âge. L'utilisation de l'imatinib chez ces derniers ne semble cependant pas augmenter la survie à long terme.

Chez l'enfant, l'amélioration des résultats a été considérable en 20 ans grâce aux progrès de la chimiothérapie, à la meilleure définition des facteurs pronostiques et aux intensifications thérapeutiques. Actuellement plus de 75 p. 100 des enfants sont guéris de cette maladie à 5 ans. Le taux de guérison atteint 90 p. 100 pour les formes de bon pronostic.

Les rechutes médullaires tardives (au-delà de 5 ans) sont rares, mais existent dans les formes de bas risque. Les rechutes testiculaires isolées (5 p. 100 de garçons) ont un bon pronostic lorsqu'elles surviennent tardivement.

En cas de rechute, l'indication de la greffe de moelle est indiscutable. On obtient une deuxième rémission complète dans 75 à 90 p. 100 des cas, mais la survie à long terme est faible en l'absence de greffe de moelle. Si une allogreffe est réalisée, les résultats sont de 55 p. 100 de survie en cas de rechute précoce et 73 p. 100 en cas de rechute tardive.

L'autogreffe donne de moins bons résultats, 10 p. 100 de survie en cas de rechute précoce et 50 p. 100 en cas de rechute tardive.

Séquelles chez l'enfant

Les séquelles principales sont les retards de croissance, les pubertés précoces, les cataractes, liées à l'irradiation de l'encéphale. La stérilité n'existe qu'après irradiation corporelle totale ou testiculaire.

Il existe fréquemment des séquelles neuropsychologiques liées au traitement prophylactique des atteintes méningées.

L'insuffisance cardiaque secondaire à l'utilisation des anthracyclines se démasque parfois très tardivement (10 à 20 ans après le

traitement). On observe également des ostéonécroses liées à la corticothérapie.

Enfin, l'incidence des tumeurs secondaires est de 10 p. 100 à 20 ans ; elles sont le plus souvent cérébrales et thyroïdiennes. Les hémopathies secondaires sont rares mais surviennent après utilisation d'agents alkylants et d'épipodophyllotoxines.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 354.

LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES

J. Tamburini et B. Varet

DÉFINITION

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par un blocage de la différenciation, une prolifération et une survie accrue de progéniteurs hématopoïétiques myéloïdes immatures normaux.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'âge médian du diagnostic de LAM est de 72 ans. Bien que représentant la première cause d'hospitalisation prolongée dans les services d'hématologie pour adultes en raison de l'intensité des traitements délivrés, les LAM sont une pathologie du sujet âgé pour laquelle aucun traitement curatif n'est envisagé dans la majorité des situations.

Dans la plupart des cas, les LAM sont primitives (ou « de novo »), c'est-à-dire sans facteur étiologique identifié. Dans le cas où une étiologie est identifiée ou suspectée, on parlera de LAM secondaire. Parmi les causes favorisant la survenue de LAM, on retiendra :

— les *agents génotoxiques* tels que le benzène et certaines chimiothérapies antinéoplasiques (alkylants, nitroso-urées, anthracyclines, inhibiteurs de la topo-isomérase II [étoposide], radiations ionisantes [surtout associées aux chimiothérapies]) ;

— les *hémopathies myéloïdes* chroniques. Classiquement, la leucémie myéloïde chronique représentait la principale cause de LAM secondaire, son évolution naturelle étant marquée systématiquement par une évolution aiguë, mais l'introduction des thérapies ciblées comme le Glivec® a quasi supprimé cette évolution. Actuellement, les syndromes myélodysplasiques représentent la principale cause de LAM secondaire. On citera également les polyglobulies primitives, les thrombocytémies essentielles et les splénomégalies myéloïdes ;

— *certaines maladies génétiques rares* telles que la trisomie 21, le syndrome de Fanconi…

La recherche d'un antécédent d'hémopathie myéloïde ou de traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie est importante, car le pronostic des formes secondaires est moins bon, engageant fréquemment des stratégies thérapeutiques différentes.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Les symptômes des LAM sont liés à l'infiltration de la moelle osseuse, responsable d'une insuffisance médullaire globale et éventuellement d'autres organes par les cellules leucémiques ou « blastes ». L'apparition des signes est en général rapide (quelques semaines). Une évolution plus chronique doit faire suspecter une hémopathie myéloïde sous-jacente telle qu'une myélodysplasie ou un syndrome myéloprolifératif.

- *L'insuffisance médullaire* apparaît rapidement et est quasi constante. Elle peut d'emblée porter sur les trois lignées avec une pancytopénie, mais elle peut être dissociée et porter sur une ou deux lignées. Ces cytopénies peuvent être asymptomatiques, ou s'accompagner de complications telles que dyspnée, pâleur, asthénie liées à l'anémie, syndrome hémorragique lié à la thrombopénie ou infection liée à la neutropénie. Ces cytopénies peuvent se manifester même en l'absence de cellules leucémiques circulantes et imposent le myélogramme.
- *Le syndrome tumoral* est souvent absent. On peut observer des localisations neurologiques, cutanées, gingivales et pulmonaires.
- *Une coagulation intravasculaire disséminée* peut révéler la maladie, surtout au cours des leucémies aiguës à promyélocytes, se manifestant par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux.
- Enfin, le diagnostic peut être porté au cours de la surveillance d'un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique.

DIAGNOSTIC CONVENTIONNEL

Quelles que soient les circonstances de découverte et même s'il existe un nombre élevé de cellules leucémiques dans le sang, un myélo-

gramme est indispensable pour porter un diagnostic précis de LAM, pour effectuer des examens biologiques complémentaires des analyses morphologiques : phénotypage, immunophénotypage, caryotype, génotype. Ces éléments permettront une classification moléculaire de la LAM indispensable actuellement pour définir une stratégie thérapeutique (tableau 4-XI).

Cytologie

Elle se fait après une coloration au May-Grünwald-Giemsa qui, en général, met en évidence des éléments de différenciation myéloïde avec la présence de granulations azurophiles, ou de corps d'Auer dans le cytoplasme des blastes. Par définition, on parle de LAM lorsque plus de 20 p. 100 de blastes sont présents au myélogramme.

Cytochimie

En l'absence de critère cytologique permettant un diagnostic formel, une activité myéloperoxydase peut être recherchée et doit être positive dans plus de 5 p. 100 des blastes pour affirmer le diagnostic de LAM. Parfois, il est nécessaire d'effectuer une réaction des estérases pour distinguer les myéloblastes dits « granuleux » des myéloblastes d'origine « monocytaire ». Dans les deux cas, la réaction est positive, mais est inhibée ou diminuée par le fluorure de sodium dans les proliférations d'origine monocytaire.

Tableau 4-XI **Examens pour caractériser une leucémie aiguë myéloïde.**

1. Hémogramme

2. Hémostase (recherche d'une CIVD)

3. Myélogramme

- *à visée diagnostique* :
  - analyse cytologique (MGG) ≥ 20 p. 100 blastes
  - analyse cytochimique (peroxydases, estérases)
  - analyse immunophénotypique
- *à visée pronostique* :
  - cytogénétique : caryotype conventionnel, FISH
  - génotype : recherche de mutations
  - congélation de blastes pour conservation au sein de cellulothèques (protocoles)

4. Biopsie médullaire (en cas de myélofibrose)

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, MGG : coloration au May Grünwald Giemsa, FISH : *Fluorescent In Situ Hybridization*.

Immunophénotype

L'étude des marqueurs permet d'affirmer le caractère myéloïde d'une prolifération indifférenciée ou de classification difficile. Ces marqueurs myéloïdes sont le CD13 et le CD33. Ils peuvent être associés à des marqueurs de cellules primitives comme le CD34, et les marqueurs de différenciation lymphoïde sont négatifs. Le phénotype peut aider à classer la LAM selon la classification FAB (*French, American, British*) (tableau 4-XII). La cytométrie en flux joue un rôle de plus en plus important dans l'évaluation de la maladie résiduelle post-thérapeutique.

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE

Si la classification FAB reste incontournable dans la description des LAM, les choix thérapeutiques, y compris dans la pratique clinique quotidienne, sont actuellement guidés par des facteurs pronostiques cytogénétiques et moléculaires (figure 4-5), comme défini dans la classification de l'OMS actuelle des leucémies (tableau 4-XIII).

Cytogénétique

Les anomalies chromosomiques clonales acquises sont retrouvées chez 50 à 70 p. 100 des patients atteints de LAM, avec une fréquence plus importante dans les formes secondaires.

Le caryotype est réalisé à partir de cellules de moelle osseuse, et/ou de sang périphérique en cas d'hyperleucocytose. Elles sont à prélever avant toute chimiothérapie pour préserver les mitoses. Certaines anomalies ne sont détectées que par hybridation fluorescente in situ (FISH, *Fluorescent In Situ Hybridization*), même en l'absence de mitoses, sur noyaux interphasiques.

Les patients sont ainsi séparés en trois groupes :

— favorable (20 p. 100 des patients), comprenant les translocations et équivalents t(15;17), t(8;21) et inv(16) ;

— défavorable (30 p. 100 des patients), comprenant les anomalies complexes (plus de trois anomalies, avec des remaniements des chromosomes 5 et/ou 7 par exemple) et les réarrangements impliquant le gène MLL (*Mixed-Lineage Leukemia*) ;

— intermédiaire (50 p. 100 des patients), comprenant les autres cas de figure, c'est-à-dire essentiellement les formes avec caryotype normal.

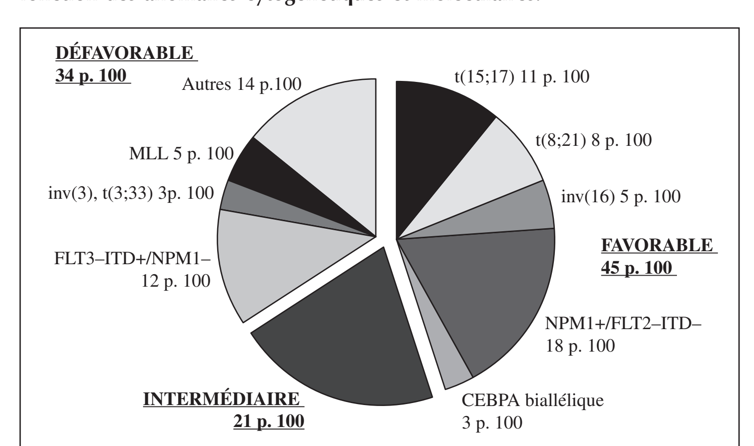
Tableau 4-XII **Caractéristiques clinico-biologiques des différents types de leucémie aiguë myéloblastique dans la classification FAB.**

Type	Cytologie	Cytochimie	Immunologie	Cytogénétique	Clinique
M1 LAM sans maturation	myéloblaste maturation granuleuse < 10 p. 100 corps d'Auer +/–	MPO (+) estérase (+)	CD34+ HLADR+ CD16(–) CD33+ CD13+	t(9;22) rare (LMC ?)	
M2 LAM avec maturation granuleuse	myéloblaste maturation granuleuse > 10 p. 100 corps d'Auer +++	MPO (+) estérase (+)	CD34+/– HLADR+ CD16+ CD13+ CD33+	t(8;21)	chlorome [t(8;21)]
M3 LAM à promyélocytes	myéloblastes + promyélocytes anormaux fagots de corps d'Auer		CD34– HLADR– CD13+ CD33+	t(15;17)	CIVD +++
M4 LAM myélomonocytaire	myéloblastes + promonocytes	MPO (+) estérase (+) inhibée par le fluorure	CD34+ HLADR+ CD14+ < 50 p. 100 CD36+ < 50 p. 100	inv16 (présence d'éosinophiles anormaux)	atteinte neuroméningée cutanée, gingivale

Tableau 4-XII (*suite*)

Type	Cytologie	Cytochimie	Immunologie	Cytogénétique	Clinique
M5 LAM monoblastique	monoblastes + promonocytes	MPO +/– estérase (+) inhibée par le fluorure	CD34+ HLADR+ CD14+ > 50 p. 100 CD36+ > 50 p. 100	anomalies du 11q23 t(8;16) (érythrophago-cytose)	tubulopathies au lysozyme (hypokaliémie) formes hyperleuco-cytaires avec leucostase CIVD
M6 érythroleucémie	myéloblastes (> 30 p. 100) + érythroblastes (> 50 p. 100)		CD34+ HLADR+ GPA+	caryotypes complexes	
M7 LAM mégacaryocytes	variable mégacaryocytes anormaux fibrose médullaire	peroxydase plaquettaire (+) (microscope électronique)	CD34 +/– HLADR+ CD41+ CD42+		
M0 LAM indifférenciée	blastes sans différenciation	MPO (–) estérase (–)	CD34+ CD33+ CD13+ CD15(–) CD16(–) marqueurs lymphoïdes (–)		

Figure 4-5 **Répartition des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde en fonction des anomalies cytogénétiques et moléculaires.**



Études moléculaires

Elles nécessitent l'extraction d'ADN ou d'ARN à partir des cellules blastiques. Il faut donc, au diagnostic, dans la mesure du possible et systématiquement, congeler les cellules du sang et de la moelle (de préférence en DMSO).

• **ARN = recherche de transcrits de fusion.** Les anomalies cytogénétiques précédemment décrites, particulièrement les anomalies t(15;17), t(8;21) et inv(16), génèrent des fusions géniques, résultant en l'expression de transcrits de fusion anormaux, PML-RARα, AML1-ETO et CBFβ-MYH11, respectivement. La détection de ces transcrits peut avoir une valeur diagnostique en cas d'échec du caryotype ou dans les rares cas (< 5 p. 100) ou l'anomalie chromosomique n'est pas visible en cytogénétique. Elle a également une valeur pronostique dans le cadre du suivi de la maladie résiduelle dont le niveau influe, dans certains protocoles, sur les décisions thérapeutiques.

• **ADN = génotype.** Ces dernières années, la mise en évidence de mutations récurrentes de deux gènes a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de LAM, particulièrement du groupe cytogénétique intermédiaire dont l'évolution clinique demeurait très hétérogène. Il s'agit des gènes NPM1 (gène codant pour la nucléophosmine) et FLT3 (gène codant pour le récepteur Flt3 [*FMS-Like Tyrosine kinase 3*]). En plus de leur rôle central dans la

Tableau 4-XIII **Classification simplifiée de l'OMS des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).**

LAM avec anomalies génétiques récurrentes
t(8;21)(q22;q22), RUNX1-RUNX1 T1
inv(16)(p13.1.q22) ou t(16;16)(p.13.1;q22), CBFB-MYH11
t(15;17)(q22;q12), PML-RAR
t(9;11)(p22;q23), MLL T3-MLL
t(6;9)(p23;q34), DEK-NUP214
inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2), RPN-EVI1
t(1;22)(p13;q13), RBM15-MKL1 (mégacaryoblastes)
entité provisoire : LAM avec mutation de NPM1
entité provisoire : LAM avec mutation de CEBPA
LAM avec dysplasie
LAM secondaires aux traitements
LAM sans particularité
LAM avec différenciation minime
LAM sans maturation
LAM avec maturation
Leucémie aiguë myélomonocytaire
Érythroleucémie
Leucémie à mégacaryoblastique
LAM avec myélofibrose
Sarcome myéloïde (localisation extramédullaire)
Leucémies à cellules dendritiques plasmocytoïdes
LAM associées au syndrome de Down

biologie des LAM, les mutations NPMc+ (mutation de l'exon 12 du gène NPM1 induisant sa localisation anormale dans le cytoplasme, détectée dans 60 p. 100 des LAM à caryotype normal) et Flt3-ITD (ITD pour *Internal Tandem Duplication* ou duplication en tandem de la portion juxtamembranaire interne du récepteur à activité tyrosine kinase Flt3, détectée dans 25 p. 100 des LAM) permettent une stratification pronostique des LAM du groupe intermédiaire. Schématiquement, les formes NPMc+ et FLT3-ITD – sont de bon pronostic et rejoignent le groupe favorable, alors que les formes FLT3-ITD+ et NPMc – font patrie du groupe défavorable.

De nombreuses autres anomalies ont été identifiées dans les LAM. Nous citerons particulièrement les mutations des gènes codant le facteur de transcription CEBPα (*CCAAT-Enhancer-Binding Proteins*), conférant un pronostic favorable lorsque la mutation est bi-allélique, ou encore les mutations très récemment décrites de IDH1 et IDH2 (isocitrate déshydrogénase) dont l'impact pronostic n'est pas formellement défini.

CORRÉLATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES

Leucémies aiguës myéloïdes de novo

Leucémies aiguës myéloblastiques sans maturation (LAM1)

• **Cytologie.** L'infiltration blastique est monomorphe, sans maturation granuleuse. Quelques blastes renferment de rares corps d'Auer, les myéloperoxydases sont positives pour au moins 3 p. 100 des blastes. L'étude immunologique des marqueurs myéloïdes n'est pas nécessaire. Il n'existe pas d'anomalie cytogénétique et/ou moléculaire spécifique.
• **Clinique.** Les LAM1 se manifestent par un syndrome d'insuffisance médullaire, et en général n'ont pas de syndrome tumoral (en dehors de l'hyperleucocytose sanguine).

Leucémies aiguës myéloblastiques avec maturation (LAM2)

• **Cytologie.** Il existe dans ces proliférations une maturation granuleuse souvent anormale avec hyposegmentation des noyaux des polynucléaires et hypogranularité des granuleux. Les corps d'Auer sont habituellement présents. Une forme particulière, avec des blastes de grande taille renfermant de nombreux corps d'Auer et des granulations azurophiles, est retrouvée dans 30 p. 100 des LAM2. Elle s'accompagne en général d'une translocation t(8;21) au caryotype et/ou par PCR de bon pronostic (*voir* classification de l'OMS).
• **Clinique.** La splénomégalie est fréquente au diagnostic, et la survenue d'un chlorome (tumeur cérébrale, atteinte cutanée, ganglionnaire, blastique…) peut révéler la maladie dans environ 20 p. 100 des cas.

Leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3)

• **Cytologie.** Les cellules sont habituellement hypergranuleuses, composées majoritairement de promyélocytes anormaux, renfermant de nombreux grains azurophiles, souvent des corps d'Auer répartis en fagots dans le cytoplasme et masquant le noyau. Il existe une forme cytologique particulière, au contraire peu granuleuse dite variante microgranulaire. Le caryotype objective très souvent une translocation t(15;17), à peu près constante par PCR (transcrit de fusion PML-RARα). Cette translocation implique le gène PML et le récepteur à l'acide rétinoïque (RARα), ce qui semble expliquer l'efficacité thérapeutique de l'acide tout transrétinoïque qui induit dans les LAM3 une différenciation cellulaire. La translocation t(15;17) est également retrouvée dans les rares formes microgranulaires dites « variantes » et qui sont volontiers hyperleucocytaires. Dans des cas exceptionnels, la translocation t(15;17) n'est retrouvée ni en cytogénétique ni en biologie moléculaire. Dans

certains de ces cas, d'autres translocations concernant le gène RARα ont été identifiées sur le chromosome 17 [t(11;17), t(5;17)…]. Elles sont prédictives d'une absence de réponse à l'acide rétinoïque.

• **Clinique.** Les leucémies aiguës à promyélocytes sont en général peu tumorales et l'hyperleucocytose est modérée, sauf dans les formes variantes micrograulaires. ▶ Le diagnostic de leucémie aiguë à promyélocytes est cependant une urgence thérapeutique, car cette forme s'accompagne de façon pratiquement constante d'une CIVD liée à la libération de substances procoagulantes contenues dans les granules. Le traitement par chimiothérapie peut déclencher ou aggraver cette CIVD.

Leucémies aiguës myélomonocytaires (LAM4)

• **Cytologie.** La prolifération est à la fois myéloblastique et monocytaire. La composante monocytaire prédomine dans le sang et la morphologie myéloblastique dans la moelle. Dans les cas de diagnostic difficile, on peut s'aider de la réaction des estérases (NASTA) qui est positive et inhibée par le fluorure de sodium. Les marqueurs immunologiques peuvent être utiles au diagnostic en montrant la positivité des marqueurs monocytaires CD14 et CD36, mais ils sont en général inférieurs à 50 p. 100 à la différence des LAM5. Une forme particulière est caractérisée par la présence de précurseurs éosinophiles morphologiquement anormaux dans la moelle (LAM4 avec éosinophiles ou LAM4eo). Cette forme est fortement corrélée avec la présence d'une anomalie chromosomique typique, l'inversion du chromosome 16 inv(16)(p13;q22) ou la translocation t(16;16) détectables par PCR (transcrit de fusion CBFβ-MYH11). La présence de cette particularité est un facteur de bon pronostic (*voir* classification de l'OMS).

• **Clinique.** Les LAM4 sont caractérisées par leur caractère volontiers très hyperleucocytaire avec le risque propre de cette situation et par une plus grande fréquence d'atteintes neuroméningées (au diagnostic ou à la rechute).

Leucémies aiguës monoblastiques (LAM5)

• **Cytologie.** L'infiltration médullaire est composée essentiellement de monoblastes et de promonocytes. Les monoblastes sont des cellules de grande taille, au noyau arrondi, discrètement réniforme, avec une chromatine finement réticulée. Le cytoplasme est abondant et basophile. Le promonocyte ressemble au monoblaste mais possède un noyau plus irrégulier avec des encoches et des replis. La réaction à la myéloperoxydase est négative ; en revanche, la réaction des estérases (NASTA) est positive et inhibée par le fluorure de sodium. Les marqueurs immunologiques sont les mêmes que ceux rencontrés dans les LAM4, avec une plus forte

positivité des marqueurs monocytaires CD14 et CD36. Les anomalies cytogénétiques impliquant le gène MLL y sont relativement fréquentes.

Les LAM5 peuvent être divisées en deux sous-groupes :

— LAM5a où il y a peu de maturation (plus de 80 p. 100 de monoblastes) ;

— LAM5b avec maturation (moins de 80 p. 100 de monoblastes, le reste de la prolifération étant essentiellement composé de promonocytes et de monocytes).

• **Clinique.** Les LAM5 se présentent souvent avec une forte masse tumorale à cinétique de croissance rapide. L'hyperleucocytose s'accompagne volontiers d'un syndrome de lyse, parfois d'une CIVD (en général moins importante que dans les LAM3). Sont fréquents au diagnostic : l'hyperplasie gingivale tumorale, les localisations cutanées, l'atteinte neuroméningée (forme fréquente de rechute) et la leucostase. Dans les LAM4 et LAM5, le lysozyme est élevé dans le sang et dans les urines, ce qui a peu d'intérêt pour le diagnostic, mais peut expliquer une tubulopathie proximale avec hypokaliémie paradoxale malgré un syndrome de lyse, voire une insuffisance insuffisance rénale.

Érythroleucémie (LAM6)

La moelle est infiltrée par plus de 50 p. 100 d'érythroblastes, qui peuvent masquer la prolifération myéloblastique, et c'est dans ces conditions qu'il faut décompter les blastes sur les seuls éléments granuleux. Les érythroblastes sont souvent anormaux avec des anomalies de maturation, et sont même parfois circulants. Leur nombre décroît après transfusion. Une dysgranulopoïèse ainsi qu'une dysmégacaryopoïèse sont fréquentes. Elles n'ont pas de caractéristique clinique et sont en général peu tumorales. Des anomalies cytogénétiques complexes sont souvent rencontrées. Leur pronostic serait moins bon que les autres types de leucémies.

Leucémies aiguës mégacaryoblastiques (LAM7)

• **Cytologie.** La prolifération est difficile à mettre en évidence en raison d'une myélofibrose souvent présente. Une biopsie médullaire est alors indispensable au diagnostic. Les blastes sont peu différenciés, ils peuvent être confondus avec des lymphoblastes ou des myéloblastes de type LAM1. Les myéloperoxydases sont négatives. L'examen immunologique est indispensable pour faire un diagnostic en détectant les glycoprotéines IIb/IIIa (CD61, CD41). L'examen ultrastructural en microscopie électronique, lorsqu'il est pratiqué, retrouve une activité peroxydase plaquettaire (PPO).

• **Clinique.** Elles n'ont pas de caractéristique clinique particulière. Leur pronostic serait péjoratif.

Leucémies aiguës myéloblastiques peu différenciées (LAM0)

Elles sont très rares. Il n'existe aucun critère de différenciation cytologique et cytochimique à la différence des LAM1. Elles sont peu différentes morphologiquement des leucémies aiguës lymphoblastiques, mais n'expriment pas les marqueurs immunologiques lymphoïdes. En revanche, elles expriment des marqueurs myéloïdes comme le CD13 ou le CD33.

Leucémies aiguës biphénotypiques

Elles sont définies par la présence d'au moins deux marqueurs de la lignée myéloïde et lymphoïde sur les mêmes cellules. Leur pronostic serait moins bon.

Leucémies aiguës myéloïdes secondaires

Elles posent parfois des problèmes de diagnostic, mais ont surtout en commun la grande fréquence d'anomalies cytogénétiques diverses, et leur mauvais pronostic lié à une mauvaise réponse thérapeutique.

Lorsqu'il ne s'agit pas d'une maladie hématologique préalablement connue, on retrouve souvent des antécédents d'anomalies de l'hémogramme allant de la simple macrocytose jusqu'à des cytopénies sur plusieurs lignées.

Ces leucémies sont souvent difficiles à classer selon la classification FAB. On retrouve avec une plus grande fréquence les leucémies aiguës non classables en raison d'une myélofibrose, de frottis pauvres et/ou d'une hétérogénéité de la population blastique avec parfois la présence simultanée de précurseurs granuleux et mégacaryoblastiques, voire érythroblastiques. Les anomalies cytogénétiques sont fréquentes et souvent complexes. Les délétions des bras longs des chromosomes 5 et 7 sont les plus fréquentes. On peut observer de rares cas de LAM secondaires avec cytogénétique « favorable » t(15;17), t(8;21), inv(16). Le pronostic est alors intermédiaire, c'est-à-dire avec un risque de rechute plus élevé qu'une LAM de novo avec la même cytogénétique. De ce fait, chez un sujet jeune, l'allogreffe de moelle est indiquée en première rémission complète, si l'état clinique le permet.

Les LAM survenant après chimiothérapie apparaissent en général après une phase de myélodysplasie, plusieurs années après la prise des médicaments. Cependant, les LAM secondaires aux inhibiteurs des topo-isomérases II peuvent apparaître à la fois très rapidement (quelques mois) sans phase de myélodysplasie préalable. Ces leucémies sont alors en général associées à des anomalies du gène MLL porté par le bras long du chromosome 11(11q23) et associant divers gènes partenaires sur divers chromosomes.

Les LAM avec translocation t(9;22) sont rares et posent en théorie le problème en règle général insoluble du diagnostic différentiel entre une LAM de novo avec chromosome Philadelphie et transformation d'une leucémie myéloïde chronique non diagnostiquée antérieurement. Cette distinction a en fait peu d'importance pratique.

Leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant

Les leucémies aiguës chez l'enfant sont le plus souvent de type lymphoblastique (*voir* p. 165).

Les LAM peuvent apparaître dès la naissance ou plus tard dans la vie. Chez l'enfant trisomique 21, les LAM sont plus fréquentes, mais il faut distinguer les rares LAM des réactions leucémoïdes spontanément régressives.

En général, les leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant sont de tous types, les LAM3 étant très rares et les LAM7 plus fréquentes chez l'enfant trisomique et associées à une mutation du facteur de transcription GATA1.

Les anomalies cytogénétiques sont fréquentes chez l'enfant avec des délétions des bras longs du chromosome 6 et des bras courts des chromosomes 9 et 12, ainsi que des monosomies 5 et 7 de mauvais pronostic. La translocation t(8;21) des LAM2 serait plus fréquente chez l'enfant et associée à une plus grande fréquence de localisations extramédullaires (sarcomes granulocytaires ou chloromes).

Leucémies aiguës myéloblastiques du sujet âgé

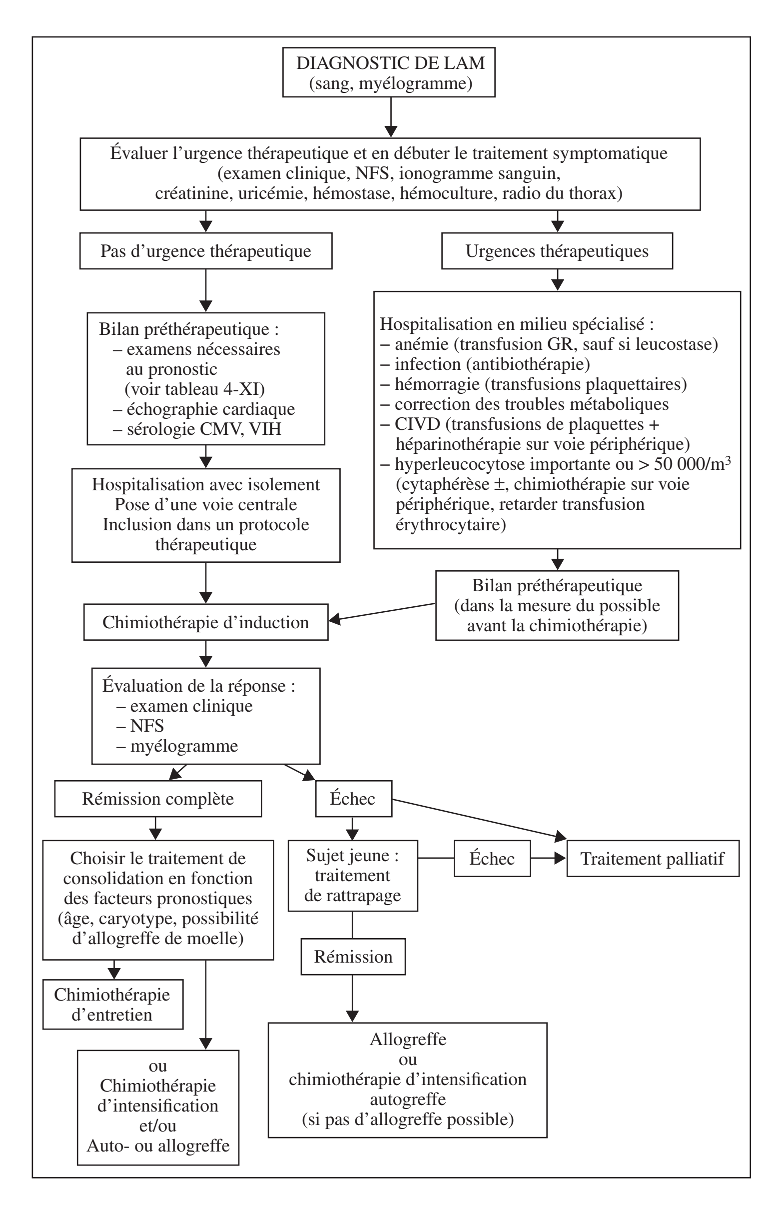
Elles posent plus de problèmes thérapeutiques et pronostiques que diagnostiques. Elles sont plus rarement « de novo » que les LAM de l'adulte plus jeune, car elles surviennent souvent sur une myélodysplasie, ou un syndrome myéloprolifératif.

Même en apparence « de novo », ces leucémies présentent souvent des anomalies cytogénétiques et des signes de dysplasie analogues à ceux rencontrés dans les LAM secondaires. Elles présentent en général, une résistance plus grande aux chimiothérapies, doublée d'une tolérance décroissante avec l'âge aux chimiothérapies aplasiantes.

TRAITEMENT (FIGURE 4-6)

Le traitement des LAM ne doit être envisagé qu'en centre spécialisé, si possible dans le cadre de protocoles thérapeutiques prospectifs, seule méthode qui ait permis des progrès, encore trop lents, depuis l'apparition des premières anthracyclines il y a bientôt 40 ans et des

Figure 4-6 **Traitement d'une leucémie aiguë myéloïde.**



premières associations avec l'Aracytine® en 1971. De nouveaux traitements ciblés sont apparus ces dernières années, mais pour le moment aucun n'a fait la preuve d'une efficacité suffisante pour être proposé, même en association avec les traitements standard.

Le traitement dépend essentiellement de l'âge du patient, des facteurs pronostiques de la leucémie, et de la possibilité d'effectuer une allogreffe.

Il n'y a pas d'urgence, la plupart du temps, à débuter un traitement de LAM et il est souvent préférable d'attendre quelques jours pour le débuter dans de bonnes conditions, après avoir effectué tous les prélèvements nécessaires pour réunir tous les éléments utiles aux choix thérapeutiques.

Apprécier l'urgence

Il peut s'agir, de façon isolée ou associée, de conséquences de l'anémie, de l'agranulocytose, de la thrombopénie, d'une CIVD, d'un syndrome de leucostase, d'un syndrome de lyse (*voir* chapitre 1). La particularité des LAM hyperleucocytaires est de pouvoir associer toutes ces complications. C'est ce qui explique l'évolution souvent foudroyante de ces maladies lorsqu'elles sont diagnostiquées à l'occasion d'une complication. Ainsi, il faut considérer toute leucémie myéloïde hyperleucocytaire (> 50 000/mm^3) comme une extrême urgence, même s'il n'existe aucune complication lorsque le diagnostic est fait.

Principes thérapeutiques

La chimiothérapie est le traitement essentiel des LAM de l'adulte. Le traitement comporte deux phases, l'une dite d'induction pour obtenir la « rémission complète » et l'autre de post-induction dont l'objectif est la guérison, et qui au minimum permet d'allonger la période de rémission.

Le choix du traitement, pour obtenir la rémission complète, dépend des paramètres suivants :

— âge du patient. On sépare assez arbitrairement les enfants de moins de 15-18 ans, les adultes de moins de 60-65 ans et les sujets âgés de plus de 60-65 ans ;

— type FAB de la leucémie myéloblastique. Cependant, en pratique, dans la plupart des protocoles actuels, seules les LAM3 sont traitées initialement différemment des autres types de LAM (LAM0, 1, 2, 4, 5, 6, 7) ;

— bilan pré-thérapeutique. Il comprend systématiquement une étude de la fonction rénale, de la fonction hépatique (une cholestase pouvant contre-indiquer la prise d'anthracycline ou conduire à en diminuer les doses), un électrocardiogramme, voire une échographie cardiaque pour s'assurer d'une bonne fonction myocardique. Cependant la contre-indication des anthracyclines ne peut être que relative, compte tenu de leur place essentielle dans le traitement des LAM.

Protocoles de chimiothérapie d'induction

Le schéma classique comprend une anthracycline comme la daunorubicine (Cérubidine®) à la dose de 60 mg/m^2/j en intraveineuse lente pendant 3 jours, associée à la cytarabine (Aracytine®) à la dose de 200 mg/m^2 en perfusion continue sur 24 heures pendant 7 jours (schémas dits 3+7). Chez les sujets âgés de plus de 65 ans mais éligibles pour une chimiothérapie intensive, la posologie de la cytarabine est généralement réduite à 100 mg/m^2/j. Il a récemment été montré que l'augmentation de la posologie de la daunorubicine à 90 mg/m^2/j améliorait le pronostic chez les sujets jeunes. Il n'a pas été montré de bénéfice à l'adjonction d'autres molécules à ce schéma thérapeutique. Il a été enfin proposé de réaliser une double induction précoce, administrant au 10e jour une deuxième cure d'induction. Aucune de ces modifications ne semble apporter d'augmentation significative du taux de rémission complète qui se situe aux alentours de 50 à 90 p. 100 des cas selon le type de LAM et le terrain.

Pratique du traitement d'induction

Il est souhaitable de corriger les troubles métaboliques, infectieux et hémorragiques avant de débuter la chimiothérapie. Un cathéter central doit être systématiquement posé, immédiatement ou de manière différée en cas de LAM et/ou en présence d'une CIVD.

Dans tous les cas, une hyperhydratation est nécessaire pour maintenir une diurèse alcaline plus ou moins importante selon le chiffre initial des globules blancs. Pour prévenir l'hyperuricémie, l'urate-oxydase (Fasturtec®) présente par rapport à l'allopurinol l'avantage d'une action directe et beaucoup plus rapide, mais a pour inconvénient un prix beaucoup plus élevé. On propose en général de débuter l'allopurinol per os (300 mg/j), au moins 48 heures avant le début de la chimiothérapie et de réserver l'urate-oxydase aux formes hyperleucocytaires et/ou tumorales et cesser ce produit dès que l'hyperleucocytose a régressé.

L'hyperkaliémie et l'hyperphosphorémie sont en général facilement contrôlées par la diurèse, et il est rarement nécessaire d'avoir recours à des perfusions de glucose à 10 p. 100 et d'insuline ou, à l'extrême, à

l'épuration extrarénale. L'hypocalcémie ne doit pas être corrigée, sauf chez l'enfant où il existe un risque de convulsions (l'adjonction de calcium en présence d'une hyperphosphorémie risque d'entraîner une précipitation notamment au niveau des tubules rénaux). L'apport de magnésium est conseillé en raison de la perte par la diurèse et parfois par une diarrhée.

La phase d'aplasie se déroulera de préférence en chambre « isolée » (port de bavette, de sur-chaussures, de coiffe sur les cheveux, de blouse particulière à chaque chambre, stérilisation de l'eau) ou mieux sous flux laminaire. Cela est surtout indiqué chez les sujets jeunes susceptibles d'être allogreffés.

La nourriture est stérilisée. La décontamination du tube digestif par des antibiotiques non absorbables et des antifongiques reste discutée (vancomycine, tobramycine, colistine, amphotéricine B). D'une façon générale, chaque précaution supplémentaire réduit les risques infectieux, mais aucune des précautions n'est utile si l'on omet le lavage soigneux des mains.

L'examen clinique bi-journalier des patients, la surveillance journalière de la numération, du ionogramme sanguin et bi-hebdomadaire du bilan hépatique permettent de déceler rapidement les complications métaboliques, infectieuses, hémorragiques et toxiques.

Rémission

L'aplasie dure en général une vingtaine de jours après la fin du traitement. La fin de l'aplasie est souvent annoncée par une défervescence thermique, alors que l'antibiothérapie n'a pas été modifiée (expliquée par un passage de polynucléaires dans les tissus 48 heures avant leur réapparition à l'hémogramme), et débute généralement par une ascension des plaquettes. L'absence de sortie d'aplasie doit faire suspecter l'échec thérapeutique. Il en est de même d'une correction de la neutropénie sans correction de la thrombopénie.

La rémission complète est définie par la disparition des signes cliniques d'infiltration tumorale, la disparition de l'insuffisance médullaire avec des chiffres de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes normaux, et la disparition des cellules blastiques du sang circulant et au myélogramme de contrôle, qui doit être de richesse normale avec moins de 5 p. 100 de blastes.

Absence de rémission complète

En cas d'échec thérapeutique une deuxième cure de chimiothérapie peut être administrée. Cette deuxième cure varie selon les protocoles, le degré de l'échec (complet ou partiel), l'âge du patient. Elle peut faire appel aux mêmes produits que ceux du traitement d'induction, ou

au contraire à des produits différents. Cette deuxième chimiothérapie augmente la toxicité hépatique, cutanée et cardiaque. La poursuite de l'aplasie aggrave les risques infectieux, notamment fongiques.

Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques pour l'obtention de la rémission complète sont résumés dans le tableau 4-XIV.

L'âge et le caryotype sont les facteurs les plus importants pour l'obtention de la rémission complète.

Traitement de post-induction

Les modalités des traitements post-induction, contrairement au traitement d'induction, dépendent de l'âge, des anomalies cytogénétiques, de la facilité ou des difficultés à obtenir la rémission complète, et enfin de la possibilité d'effectuer une allogreffe.

• **Prophylaxie du système nerveux central.** Contrairement aux LAL, les rechutes neuroméningées des LAM sont rares. Elles concernent principalement les patients atteints de LAM3 et de LAM du groupe « CBF ». Les protocoles thérapeutiques des LAM3 comportent un traitement intrathécal pour les formes hyperleucocytaires (leucocytes > 10 G/l). Pour les LAM CBF, la prophylaxie neuroméningée est assurée par les fortes doses de cytarabine délivrées lors des consolidations et les injections intrathécales de chimiothérapie ne sont indiquées que dans les formes hyperleucocytaires (leucocytes > 100 G/l). Cette prophylaxie fait appel aux injections intrathécales de cytarabine (Aracytine®) (40 mg) et de Méthotrexate® (15 mg), éventuellement couplées à la radiothérapie du système nerveux central jusqu'à C2 aux doses de 18 Gy. En cas d'atteinte initiale du système nerveux central, le traitement intrathécal est renforcé et il convient généralement de réaliser une allogreffe pendant la première rémission complète.

• **Chimiothérapie d'entretien :**

— *chimiothérapie d'entretien « conventionnelle »*. Elle fait appel à des cures de chimiothérapie à faible dose (6-mercaptopurine ou 6-thioguanine per os plusieurs jours par semaine et cytarabine SC ou Méthotrexate® IM 1 fois par semaine). Ce mode d'administration des chimiothérapies, calqué sur celui des LAL, ne semble pas augmenter la durée de la rémission complète des LAM sauf M3, s'il y a eu un traitement de consolidation intensif. L'intensification est préférable pour augmenter le taux de guérison ou la durée de la rémission complète ;

— *réinductions mensuelles*. Elles consistent en l'association d'une anthracycline et de cytarabine à plus faible dose que lors de l'induc-

Tableau 4-XIV **Facteurs pronostiques des leucémies aiguës myéloblastiques.**

Facteurs	Valeur
Terrain	
– Âge	Péjorative (↑ résistance aux chimiothérapies, ↑ toxicité…)
– Insuffisance cardiaque, rénale, hépatique	Péjorative (↑ toxicité)
Type de leucémie	
• Classification FAB	
– M2, M3, M4	Favorable (mais en fait lié à la cytogénétique)
– M0, M6, M7,	Péjorative (↑ résistance)
• LAM secondaire	Péjorative (↑ résistance)
Masse tumorale	
– Hyperleucocytose	Péjorative (↑ risque de rechute et de localisation méningée)
– Hépatosplénomégalie	↑ des infections à l'induction
– Localisations particulières	↑ des complications métaboliques
– Atteinte neuroméningée	Péjorative
– Atteinte cutanée	Péjorative
Cytogénétique	
– t(15;17) ; t(8;21) ; inv16	Favorable
– 5q– ; monosomie 7 ; trisomie 8, anomalies multiples	Péjorative (chimiorésistance)
– normale, 11q23	Intermédiaire (valeur discutée)
Caractéristiques biologiques des blastes	
– CD34+, CD15+	Péjorative
– Expression de gènes de résistance aux produits (mdr)	Péjorative
– Taux élevé de cellules en cycle	Péjorative
– Expression de bcl2	Péjorative
– Croissance autonome des blastes in vitro en absence de facteurs de croissance	Péjorative
– Mutation/duplication FLT3	Péjorative
– Mutation de cKit	Péjorative
– Mutation de NPM	Favorable
	Défavorable
	Défavorable dans les CBF
	Favorable en l'absence de mutation FLT3-ITD

tion, en ambulatoire. Pendant l'intercure, une chimiothérapie orale comme décrite plus haut peut être associée. Cette modalité thérapeutique sera utilisée chez les sujets âgés et/ou ayant une atteinte organique contre-indiquant la chimiothérapie à haute dose, ou chez les patients ayant posé des problèmes toxiques ou infectieux lors de l'induction. Dans ces indications, ce type de traitement tend à être remplacé par la 5-azacytidine (Vidaza®) ;

— *5-azacytidine* (*Vidaza*®). Cette molécule est un analogue nucléosidique de la cytidine ayant la propriété d'inhiber les ADN méthyltransférases, enzymes capables de méthyler l'ADN en particulier des régions promotrices des gènes. Le Vidaza® est donc un agent déméthylant agissant par une régulation épigénétique sur l'expression de différents gènes. Cette molécule est largement utilisée dans les myélodysplasies mais peut également être utile dans les LAM du sujet âgé, en traitement d'induction et/ou d'entretien. Les modalités sont les mêmes que pour le traitement des myélodysplasies (*voir* p. 279). La place exacte de cette nouvelle drogue sera précisée dans le cadre d'essais en cours.

• **Chimiothérapie d'intensification.** Elle consiste, chez les patients en rémission complète, à effectuer deux à quatre cures supplémentaires de chimiothérapie à haute dose sur une durée d'environ six à huit mois. La première cure débute en général précocement après la rémission complète. Elle fait en général appel à la cytarabine (Aracytine®) à doses intermédiaires (500 mg/m^2 à 1,5 g/m^2) ou fortes (3 g/m^2) administrées en une heure toutes les douze heures pendant quatre à six jours. À ces doses, ce produit franchit la barrière hémoméningée et représente une prévention des rechutes dans le système nerveux central. La cytarabine est en général associée à une anthracycline différente de la daunorubicine (idarubicine, mitoxantrone, rubidazone) ou un autre agent intercalant comme l'amsacrine. Il est parfois rajouté un troisième produit comme l'étoposide.

À ces fortes doses, la cytarabine a une toxicité cutanée plus importante qui se manifeste par un érythème palmaire et plantaire pouvant parfois se compliquer de décollements cutanés et muqueux. En cours de neutropénie, les mucites sont à craindre, en particulier au niveau digestif, source de septicémie, et de colite infectieuse et hémorragique. L'autre toxicité de la cytarabine à haute dose est neurologique avec parfois l'apparition d'un syndrome cérébelleux. La toxicité conjonctivale nécessite l'administration de collyres aux corticoïdes. Enfin, elle peut être responsable d'une d'hépatite toxique.

Ces chimiothérapies lourdes ne sont pas envisageables chez les sujets âgés ou en mauvais état général, ou chez lesquels la chimiothérapie d'induction s'est compliquée d'accidents toxiques ou infectieux graves.

• **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.** Sa technique et ses complications sont détaillées au chapitre 10. Les conditionnements

pour les leucémies aiguës myéloblastiques font en général appel au cyclophosphamide à forte dose, et à l'irradiation corporelle totale en dose unique ou fractionnée. L'irradiation peut être remplacée, en cas de contre-indication, par le busulfan. L'allogreffe de moelle est indiquée en première rémission complète s'il existe un donneur HLA compatible dans la fratrie, pour les malades de moins de 55 ans et ayant un caryotype non favorable.

• **Autogreffe de cellules souches périphériques.** Elle nécessite de prélever des cellules souches hématopoïétiques périphériques une fois la rémission complète obtenue. Dans le cas des LAM, un conditionnement myéloablatif sera ensuite délivré (irradiation corporelle totale/cyclophosphamide, busulfan/cyclophosphamide, busulfan/melphalan) et les cellules souches hématopoïétiques seront réinjectées afin de permettre une sortie d'aplasie.

Indications thérapeutiques

Le choix thérapeutique entre les différentes modalités décrites une fois la rémission complète atteinte est complexe. Il s'agit d'ailleurs de la principale question posée par les essais cliniques actuellement : comment au mieux empêcher la rechute tout en n'exposant pas le patient à un risque toxique trop élevé ? Le cas particulier de la LAM3 sera traité séparément.

En première approche, l'allogreffe semble l'option la plus efficace puisque l'espérance de vie sans rechute est comprise entre 45 et 60 p. 100 des cas, supérieure à ce que l'on peut espérer avec la chimiothérapie de consolidation (30 à 45 p. 100) ou l'autogreffe (40-45 p. 100). Néanmoins, cette procédure implique une morbidité importante ainsi qu'une mortalité lourde non liée à la LAM (infections en particulier). D'autre part, les rechutes ne sont pas rares même après allogreffe. Une des avancées majeures de ces dernières années a donc été de stratifier les choix thérapeutiques de post-rémission en fonction des marqueurs biologiques de risque de rechute.

• *Groupe CBF*. Les patients du groupe cytogénétique favorable – groupe « CBF », comprenant les patients porteurs de t(8;21) et inv(16) – semblent ainsi bénéficier de consolidations intensives, permettant d'obtenir des taux de plus de 60 p. 100 de rémission complète à 5 ans, ce qui est au moins égal aux résultats de l'allogreffe. Cette procédure ne sera donc envisagée pour ces patients qu'en cas de rechute ou, dans le cadre de certains protocoles, selon le niveau de maladie résiduelle.

• *Groupe « NPMc+ / FLT3-ITD– »*. Il a récemment été montré que le pronostic des patients correspondent à ce groupe était identique qu'ils aient ou non un donneur HLA-compatible, avec une survie à 5 ans de

l'ordre de 60 p. 100, sous réserve d'un traitement intensif incluant au moins 2 cures de consolidation intensive, comportant une anthracycline et de la cytarabine, puis une autogreffe. Il est donc actuellement recommandé de ne pas réaliser d'allogreffe chez ces patients en première rémission complète.

• *Groupe « CEBPA »*. Le pronostic et le traitement des patients ayant une mutation bi-allélique de CEBPA sont similaires à ceux du groupe NPMc+ / FLT3-ITD–.

• *Mutations FLT3-ITD*. La mise en évidence de ce type de mutation (à l'exclusion du groupe favorable et particulièrement des LAM3, ou la fréquence de cette mutation est élevée sans que cela impacte le pronostic) est corrélée à un risque élevé de rechute. L'allogreffe doit être envisagée en première rémission complète. À noter le développement clinique d'inhibiteurs de Flt3 (PKC412, AC220…) permettant chez certains patients l'obtention de rémission complète après rechute en monothérapie. Bien que leur effet soit transitoire en raison de nombreux mécanismes de résistance, leur utilisation en maintenance après allogreffe pourrait représenter un espoir pour certains de ces patients.

• *Groupe cytogénétique défavorable*. Le risque élevé de rechute de ce groupe de LAM impose la réalisation d'une allogreffe après obtention d'une rémission complète, dont les résultats restent décevants néanmoins. Dans ce groupe de patients, une greffe avec un donneur non apparenté pourra être envisagée d'emblée en raison de la survenue quasi inéluctable de rechutes après chimiothérapie intensive et/ou autogreffe.

Cas particuliers

Traitement des leucémies aiguës à promyélocytes (LAM3)

Le traitement est différent de celui des autres types de LAM. La CIVD est présente dans pratiquement 100 p. 100 des cas au diagnostic ou va apparaître en début de traitement. Il faut donc systématiquement la traiter par transfusion de plaquettes et éventuellement par une héparinothérapie prudente. Le traitement doit être débuté sur une veine périphérique, la pose d'un cathéter étant contre-indiquée jusqu'à disparition des troubles de l'hémostase. Dans tous les cas, il est impératif de maintenir par transfusion le chiffre de plaquettes au-dessus de 50 000/mm^3.

Il est bien établi actuellement que l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) augmente les taux de rémission complète, diminue la mortalité à l'induction par hémorragie, et augmente la durée de la rémission complète. La rémission complète peut être obtenue par ATRA seul. Cependant, sans chimiothérapie la rémission ne se maintient

pas. Les protocoles actuels font donc appel à l'association à l'ATRA d'une chimiothérapie avec une anthracycline et de la cytarabine à dose intermédiaire. L'intérêt d'un traitement de maintenance avec de l'ATRA (Vesanoïde®) associé à une chimiothérapie orale par Purinéthol® et Méthotrexate® a été démontré. Les nouveaux protocoles thérapeutiques associant ATRA et chimiothérapies en induction et en entretien permettent d'espérer plus de 80 p. 100 de guérison. L'ATRA peut être responsable de l'augmentation rapide du nombre de cellules granuleuses différenciées à partir des cellules leucémiques. Cet ATRA syndrome peut entraîner hyperleucocytose, troubles neurologiques, respiratoires et insuffisance rénale. La corticothérapie à forte dose (méthylprednisolone [Solu-Médrol® 100 mg × 2/j en IV]) est le traitement curatif. Il semble préférable de prévenir cette complication par l'adjonction de chimiothérapie, si la leucocytose s'élève, ou systématiquement. Dans les formes résistantes ou en cas de rechute, et même actuellement en première ligne dans le cadre d'essais thérapeutiques, le trioxyde d'arsenic (ATO, *Arsenic TriOxyde*) utilisé en association à une anthracycline permet d'obtenir d'excellentes réponses avec une toxicité hématologique moindre et pourrait représenter, en association à l'ATRA, l'avenir de la prise en charge des LAM3.

Traitement des leucémies aiguës myéloblastiques du sujet âgé

Chez le sujet âgé, l'obtention d'une rémission complète est plus difficile en raison d'une moins bonne sensibilité au traitement, ainsi que d'une plus mauvaise tolérance hématologique et extrahématologique de la chimiothérapie à cet âge. Cependant, seule l'obtention d'une rémission complète permet d'espérer une survie prolongée, voire une guérison. Le choix thérapeutique se pose donc entre un traitement agressif et risqué, mais pouvant entraîner une rémission complète, et à un traitement moins agressif qui permet, parfois, d'obtenir un contrôle transitoire de la maladie avec une bonne qualité de vie pendant quelques mois.

Les traitements intensifs sont voisins de ceux des sujets jeunes. Les facteurs de croissance hématopoïétiques, notamment le *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (G-CSF), pourraient réduire la toxicité et augmenter le taux de rémission complète, mais ne modifient pas la survie.

En cas de blastose modérée, la cytarabine à faible dose (Aracytine® 10 mg/m^2 en sous-cutané toutes les douze heures dix jours par mois) permet parfois l'obtention d'une rémission complète au prix d'une toxicité faible. Les « petites » chimiothérapies par voie orale comme l'hydroxyurée, le 6-mercaptopurine, l'étoposide…, permettent

de réduire la progression de la blastose, mais ne permettent pas d'espérer de rémission complète, donc d'amélioration de l'insuffisance médullaire. Enfin, le traitement par Vidaza® comme décrit plus haut, est actuellement volontiers proposé en première intention aux sujets âgés atteints de LAM de risque intermédiaire car il permet d'obtenir des rémissions parfois prolongées au prix d'une toxicité très faible.

En pratique, le choix dépend de l'état clinique des patients et des données pronostiques a priori. Un sujet, même âgé, de plus de 75 ans en bon état général et sans élément pronostique défavorable (notamment cytogénétique), doit être traité avec une chimiothérapie aplasiante dans le but d'obtenir une rémission complète. En effet, une guérison est tout à fait possible. À l'inverse, un sujet, même plus jeune, avec des comorbidités ou des éléments biologiques défavorables ne tirera sans doute aucun bénéfice d'une chimiothérapie lourde qui a une forte probabilité de raccourcir son espérance de vie ou de le laisser dans la situation hématologique qui était la sienne avant la chimiothérapie.

Traitement des leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant

Le traitement fait appel aux mêmes produits, et la stratégie thérapeutique semble devoir être identique à celle de l'adulte. En cas de donneur compatible dans la fratrie, l'allogreffe de moelle pourrait prendre une place plus importante, car la toxicité et le risque de GVH sont réduits chez l'enfant.

Leucémies aiguës myéloblastiques survenant en cours de grossesse

Pendant le premier trimestre de grossesse, la survenue d'une LAM doit faire proposer une interruption thérapeutique.

Au cours du deuxième trimestre, la chimiothérapie doit être administrée et l'accouchement provoqué dès que le fœtus est arrivé à maturité. Enfin au cours du troisième trimestre selon l'avancement de la grossesse et la cinétique de prolifération des blastes, on peut proposer un traitement symptomatique avec antibiothérapie et transfusion jusqu'au déclenchement de l'accouchement et débuter la chimiothérapie ensuite.

Traitement des rechutes

Les rechutes surviennent surtout dans les deux premières années (médiane autour de 13 mois) mais leur traitement et leur pronostic

dépendent essentiellement de la durée de la rémission complète, du traitement initial, surtout s'il a comporté une allogreffe de moelle, et de l'état physiologique du patient.

Rechute après chimiothérapie seule ou autogreffe

Le pronostic des rechutes survenant moins d'un an après l'obtention de la rémission est catastrophique et justifie l'inclusion dans des essais précoces de nouveaux produits.

En l'absence d'allogreffe des protocoles de chimiothérapies avec de l'Aracytine® à haute dose (1 à 3 g/m^2) sont utilisés. La cytarabine est associée en général à une anthracycline ou à un agent intercalant (idarubicine, mitoxantrone, amsacrine) plus ou moins associé à l'étoposide à forte dose.

Avec ces protocoles, une deuxième rémission peut être obtenue dans environ 30 à 50 p. 100 des cas selon les facteurs pronostiques initiaux et surtout de la durée de la première rémission complète. En cas de rémission complète, une allogreffe sera systématiquement discutée, y compris avec un donneur de fichier ou, pour des sujets jeunes, avec des sources alternatives de cellules souches hématopoïétiques comme le sang placentaire. Une autogreffe, si non réalisée initialement, peut éventuellement être réalisée. On peut également discuter l'inclusion dans un essai thérapeutique testant l'efficacité de nouvelles molécules.

Rechute après allogreffe de moelle

Les rechutes tardives à plus d'un an peuvent bénéficier d'une chimiothérapie pour obtenir une deuxième rémission complète. Sur ce terrain, les chimiothérapies ne sont pas dénuées de risque de toxicité (hépatique, pulmonaire, cardiaque), infectieux (aspergillose ++), longue aplasie. Une seconde allogreffe est ensuite possible si l'état général du patient le permet. On peut discuter la diminution de la prophylaxie de la GVH (réaction du greffon contre l'hôte ou *Graft versus Host*) en espérant augmenter l'effet GVL (*Graft versus Leukemia*). La survie sans rechute est en général faible.

Si la rechute survient dans la première année, en raison de la toxicité, une nouvelle chimiothérapie ou une nouvelle greffe ne sont pas raisonnables. En fonction du chimérisme lymphocytaire et médullaire, de la présence ou non d'une GVH, des injections de lymphocytes du donneur peuvent être proposées pour essayer de restaurer un effet GVL. Cette technique a permis d'obtenir des deuxièmes rémissions complètes durables, parfois au prix d'une forte GVH et d'une aplasie initiale.

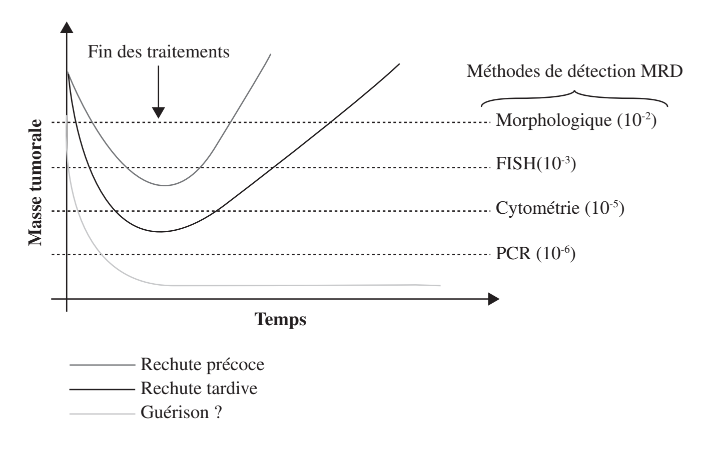
NOTION DE MALADIE RÉSIDUELLE

La maladie résiduelle (MRD, *Minimal Residual Disease*) correspond à la détection, par différentes techniques, de cellules leucémiques résiduelles alors que le patient est en rémission complète morphologique au myélogramme.

Le niveau de MRD est dépendant de la technique utilisée. Son utilisation se conçoit actuellement dans le cadre de protocoles, ou la détection de MRD est principalement utilisée pour guider les choix thérapeutiques une fois la rémission complète obtenue.

Les différentes méthodes utilisées sont décrites dans la figure 4-7, en prenant comme référence le niveau de détection morphologique autorisé par l'examen du myélogramme. Les techniques utilisées seront principalement la PCR, amplifiant des transcrits (ARNm) de fusion, par exemple, dans les LAM, « CBF » avec suivi quantitatif des transcrits CBFβ-MYH11 [inv(16)] et AML1-ETO [t(8;21)] ou, dans les LAM3, avec le suivi du transcrit PML-RARα, ou directement l'ADN dans le cas de mutations géniques comme la mutation de l'exon 12 de NPM1. Récemment, un intérêt particulier a été développé pour la détection de la MRD par cytométrie en flux, détectant par des marqueurs membranaires spécifiques les cellules leucémiques parmi les cellules hématopoïétiques normales. Néanmoins, cette technique est du domaine de la recherche et n'intervient pas encore dans les prises de décision thérapeutiques en pratique clinique.


Figure 4-7 **Sensibilité respective des méthodes de détection de la maladie résiduelle.**



SURVEILLANCE

La surveillance d'un patient traité par allogreffe est spécifique et ne sera pas abordée dans ce chapitre (*voir* chapitre allogreffe). En l'absence d'allogreffe, une fois le traitement d'entretien ou de consolidation interrompu, la surveillance doit être simple par une numération trimestrielle ou en cas de signes cliniques évocateurs d'une rechute (syndrome tumoral, insuffisance médullaire). Les risques infectieux, une fois la rémission complète obtenue, sont réduits. Une fièvre peut persister plusieurs semaines après la rémission et doit faire rechercher un foyer profond, notamment fongique, ou une infection sur le cathéter.

En cas d'anomalie de la numération non expliquée par des traitements, un myélogramme doit être effectué pour objectiver ou éliminer une rechute. L'étude de la maladie résiduelle occupe une place de plus en plus importante dans les choix thérapeutiques, mais son impact dans la surveillance post-thérapeutique n'apparaît pas établi. En effet, il n'est pas certain que le dépistage précoce d'une rechute, même à un niveau moléculaire, améliore le pronostic. De plus, il a été bien montré qu'une MRD pouvait être détectable chez des patients considérés comme guéris de leur LAM, c'est-à-dire à plus de 5 ans de la fin des traitements.

La toxicité de la chimiothérapie doit être évaluée à moyen et long terme essentiellement sur l'examen clinique et par l'échographie cardiaque en cas de suspicion clinique d'insuffisance cardiaque.

La surveillance doit avoir lieu pendant cinq ans, et en l'absence de rechute le patient est considéré comme guéri malgré la possibilité de rechute tardive, qui reste cependant exceptionnelle.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 354-355.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

C. Belanger et R. Delarue

DÉFINITIONS

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération monoclonale lymphocytaire B responsable d'une infiltration médullaire, sanguine et éventuellement ganglionnaire par des petits lymphocytes matures.

Le diagnostic de LLC requiert la présence d'une lymphocytose clonale supérieure à 5 G/l.

La mise en évidence d'une population monoclonale B sanguine, dont l'immunophénotype est compatible avec une LLC (*voir* ci-dessous), mais avec une lymphocytose monoclonale inférieure à 5 G/l, et en l'absence de syndrome tumoral ganglionnaire, aboutit au diagnostic de « lymphocytose B monoclonale ». Il s'agit le plus souvent d'une situation « pré-LLC » et l'évolution vers une LLC *stricto sensu* est fréquente. L'incidence de cette anomalie biologique dans la population de plus de 60 ans est d'environ 5 p. 100.

Si, dans le cas d'une hyperlymphocytose de type LLC inférieure à 5 G/l, sont mises en évidence une ou plusieurs adénopathies, on parle alors de lymphome lymphocytique (tableau 4-XV).

DIAGNOSTIC

Circonstances de découverte

Le diagnostic est le plus souvent porté après 50 ans. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans. Le pic d'incidence est à 80 ans. Il existe une prédominance masculine (sex-ratio autour de 2).

Il s'agit le plus souvent d'une découverte biologique à l'occasion d'un examen systématique. Parfois, il s'agit de la découverte d'une polyadénopathie à l'examen physique. Plus rarement, la maladie est diagnostiquée à l'occasion d'une complication révélatrice (infections, cytopénie auto-immune, insuffisance médullaire…).

Tableau 4-XV **Leucémie lymphoïde chronique et maladies apparentées : définitions.**

	Lymphocytose monoclonale	Adénopathies
Leucémie lymphoïde chronique	> 5 G/L	+ ou –
Lymphocytose B monoclonale	< 5 G/L	–
Lymphome lymphocytique	< 5 G/L	+

Éléments de diagnostic

Syndrome tumoral

Il est souvent absent au moment de la découverte de la maladie.

Il est fait essentiellement d'adénopathies superficielles, bilatérales et symétriques et de taille modeste. Toute localisation asymétrique et de grande taille doit faire suspecter une transformation en lymphome à grandes cellules et envisager une biopsie.

La splénomégalie est inconstante. Elle peut être isolée et il s'agit alors souvent de formes cytologiques et/ou phénotypiques atypiques.

Les localisations extraganglionnaires sont rares (peau, amygdale…).

Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme montre une hyperlymphocytose sanguine d'importance variable et durable (> 5 G/l). Sur le frottis sanguin, les lymphocytes sont de petite taille, monomorphes. Des ombres de Gumprecht sont souvent signalées : il s'agit de noyaux des lymphocytes de la LLC qui sont souvent très fragiles au frottis. Le frottis sanguin peut montrer la présence de prolymphocytes (nucléole plus proéminent…) dont le pourcentage élevé est de moins bon pronostic.

L'insuffisance médullaire se traduit par une ou plusieurs cytopénies. Elle est inconstante et en général tardive.

Immunophénotypage des lymphocytes sanguins par cytométrie de flux

Il affirme le diagnostic en mettant en évidence une population lymphoïde monoclonale B caractérisée par :

— une faible intensité des immunoglobulines de membrane avec restriction isotypique (κ ou λ) ;

— la présence de marqueurs B (CD19, CD20) ainsi que du marqueur CD5 et de la molécule CD23 et l'absence du marqueur Fmc7. Le CD79 b est faiblement exprimé, voire absent.

Le score de Matutes résulte des données de cet immunophénotype (tableau 4-XVI). Il permet de distinguer des LLC typiques (score 5/5 ou 4/5), atypiques (score 3/5), les hémopathies B non LLC (score ≤ 2).

Myélogramme et biopsie ostéomédullaire

Ils sont inutiles au diagnostic si l'immunophénotypage et l'aspect morphologique du sang sont typiques.

Le myélogramme est, en revanche, utile dans l'exploration des cytopénies associées : insuffisance médullaire versus cytopénies périphériques. Il faut souligner que, du fait de l'infiltration par les petits lymphocytes, l'analyse du myélogramme au cours de la LLC est souvent difficile (diminution relative des autres lignées).

Biopsie ganglionnaire

Elle est généralement inutile et ne se discute que s'il existe un doute sur une transformation.

BILAN

À titre systématique

• L'hémogramme permet de diagnostiquer *une ou plusieurs cytopénie(s) touchant les lignées myéloïdes*. Il est alors nécessaire de préciser le mécanisme de la ou des cytopénie(s). Au diagnostic, deux grandes causes doivent être envisagées : cytopénies auto-immunes et insuffisance médullaire par envahissement. Chez les patients sous traitement ou ayant déjà été traités, doit aussi être envisagée la possibilité d'une

Tableau 4-XVI **Score de Matutes.**

	0 point	**1 point**
CD5	Négatif	Positif
CD23	Négatif	Positif
Expression de l'Ig de surface	Forte	Faible
Fmc7	Positif	Négatif
Expression du CD79b	Forte	Faible

toxicité des chimiothérapies reçues (cumulative ou par myélodysplasie, en particulier après alkylants). Parfois, plusieurs mécanismes peuvent être associés.
• Le frottis sanguin est le complément de l'hémogramme.
• Les réticulocytes doivent toujours être demandés dans l'exploration d'une anémie : élevés, l'anémie est probablement hémolytique. Lorsque le nombre de réticulocytes est effondré (< 20 G/l), le diagnostic d'érythroblastopénie doit être envisagé, nécessitant le contrôle du myélogramme.
• Sur l'électrophorèse de protides sériques, peut exister une *hypogammaglobulinémie* parfois symptomatique (infections récidivantes justifiant alors des perfusions d'immunoglobulines intraveineuses), et/ou une immunoglobuline monoclonale (10 p. 100 des cas), le plus souvent IgM, à un taux faible.
• Le test de Coombs direct met en évidence une *auto-immunisation anti-érythrocytaire* dans certaines séries jusque dans 25 p. 100 des cas de LLC, très souvent sans hyperhémolyse (à contrôler systématiquement).

À visée pronostique

• L'hémogramme, et sa répétition (ou la récupération d'hémogrammes antérieurs), permet de calculer le temps du doublement des lymphocytes.
• Les principaux examens à réaliser à visée pronostique sont :
— sériques : dosages de la bêta-2-microglobuline, et, de moindre importance, des LDH. Les dosages sériques de la thymidine kinase et du CD23 soluble sont aussi pronostiques, mais non réalisés en routine ;
— phénotypique : en cytométrie de flux, les expressions élevées des marqueurs CD38 et ZAP70 ont été rapportées de mauvais pronostic ;
— cytogénétiques : l'étude cytogénétique conventionnelle n'est pas réalisée en routine. L'étude cytogénétique en FISH recherche habituellement les quatre principales anomalies (trisomie 12, del(13q), del(17p) et del(11q)). Les délétions 11q et surtout 17p sont de mauvais pronostic, l'impact de la del(11q) étant peut-être effacé par l'utilisation des traitements immunochimiothérapiques. En revanche, la del(17p) et plus généralement toutes les anomalies génétiques aboutissant à l'inactivation de p53, est prédictive d'une résistance aux agents alkylants et aux analogues des purines. Il est donc nécessaire d'avoir cette information avant de débuter un traitement ;
— moléculaire : étude du taux de mutation des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (test très discriminant mais difficile à réaliser en routine).

En pratique, il est nécessaire que tous les patients aient au moins un dosage de la bêta-2-microglobuline et une étude cytogénétique

avant d'envisager un traitement. L'impact des autres facteurs pronostiques est moindre à l'échelon individuel.

CLASSIFICATIONS DES LLC-B

Deux classifications sont actuellement utilisées – dans l'ordre de leur publication et du nom de leur auteur, Rai et Binet (tableaux 4-XVII et 4-XVIII) – qui tiennent compte :
— de la lymphocytose sanguine ;
— de l'existence ou non d'une insuffisance médullaire ;
— du syndrome tumoral.

Le pronostic est d'autant plus mauvais que le score est plus élevé ou de A à C (classification de Binet). Cependant, ces deux classifications n'intègrent pas les facteurs pronostiques plus récents (*voir* ci-dessus).

Tableau 4-XVII **Classification de Rai.**

Stade 0	Lymphocytose sanguine isolée
Stade I	Stade 0 et adénopathies
Stade II	Stade 0 et I avec splénomégalie et/ou hépatomégalie
Stade III	Stade 0 et Hb < 11 g/dl ; syndrome tumoral facultatif
Stade IV	Stade 0 et plaquettes < 100 G/l ; syndrome tumoral facultatif

Tableau 4-XVIII **Classification de Binet (la plus utilisée actuellement).**

	Aires lymphoïdes	Hémoglobine, plaquettes
Stade A	< 3 aires	Hb > 10 g/dl et plaquettes > 100 G/l
Stade B	≥ 3 aires	Hb > 10 g/dl et plaquettes > 100 G/l
Stade C	Indifférent	Hb < 10 g/dl et/ou plaquettes < 100 G/l

COMPLICATIONS

Les principales complications de la LLC sont :

— le *risque infectieux*, bactérien essentiellement (pneumocoque +++) qui est favorisé par l'hypogammaglobulinémie. La prévention est primordiale (vaccinations…). La survenue d'épisodes infectieux à répétition est une indication à la substitution par des immunoglobulines polyvalentes. Ces complications peuvent survenir y compris chez un patient qui n'a jamais été traité ;

— la *survenue de cytopénie(s) auto-immune(s)*. Elles peuvent aussi évoluer indépendamment de la LLC. Dans ce cas, l'intérêt du traitement spécifique de la LLC pour le contrôle à long terme des complications auto-immunes est débattu ;

— l'apparition ou l'aggravation d'une *insuffisance médullaire* ;

— un *syndrome de Richter* (3-15 p. 100 des LLC), traduisant la transformation en lymphome à grandes cellules. Il est suspecté devant l'apparition d'une adénopathie asymétrique volumineuse, d'une altération de l'état général, de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes…) ou d'une augmentation des LDH. Le diagnostic est porté sur la biopsie ganglionnaire. Le pronostic de ces lymphomes est mauvais ;

— le risque de survenue d'une tumeur solide est supérieure à celle de la population générale. Toutefois les carcinomes les plus fréquents sont les cancers cutanés épithéliaux.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

• **Les hyperlymphocytoses infectieuses** peuvent être d'origine virale ou bactérienne. Le contexte est évocateur et, surtout, elles sont transitoires.

• **L'hyperlymphocytose B polyclonale** est rare et s'observe essentiellement chez les femmes, fumeuses. Il existe parfois une splénomégalie et des anomalies cytogénétiques.

• **Les autres syndromes lymphoprolifératifs B** représentent les principaux diagnostics différentiels :

— le *lymphome à cellules du manteau* dans sa forme essentiellement leucémique. Le diagnostic est évoqué sur l'aspect cytologique (cellules lymphoïdes plus polymorphes). L'immunophénotypage montre des lymphocytes CD19+ et CD5+ comme la LLC, mais aussi CD23– et souvent FmC7+. Le critère le plus discriminant est l'hyperexpression de la cycline D1. La biopsie ganglionnaire, si elle est possible, est encore le critère de référence ;

— la *forme leucémique de maladie de Waldenström*. La prolifération est lymphoplasmocytaire, CD5– et est associée à une immunoglobuline monoclonale IgM ;

— les *hyperlymphocytoses B CD5–, hors maladie de Waldenström* correspondent le plus souvent à une forme leucémisée de lymphome de la zone marginale ;

— la *leucémie prolymphocytaire B* associe souvent une volumineuse splénomégalie isolée, sans adénopathie, et une hyperlymphocytose souvent supérieure à 100 G/l. Le composant monoclonal est fait de cellules de grande taille au noyau volumineux, nucléolé, et qui expriment fortement les immunoglobulines de membrane ;

— la *leucémie à tricholeucocytes* est très rarement hyperlymphocytaire. Elle se différencie sur l'aspect morphologique très particulier des cellules du sang et de la moelle et un immunophénotype différent (*voir* p. 241) ;

— exceptionnellement, un lymphome folliculaire peut être diagnostiqué devant une hyperlymphocytose révélatrice (*voir* p. 310).

TRAITEMENTS

Moyens

Monochimiothérapie

• **Les alkylants**. Le premier d'entre eux est le chlorambucil (Chloraminophène®). C'est le médicament historique de la LLC utilisé depuis plus de 50 ans. Il s'administre classiquement à la dose de 3 gélules par jour en continu, mais on peut le prescrire aussi à doses plus fortes en discontinu, 4 à 5 jours par mois. Il faut surveiller l'hémogramme initialement tous les 15 jours, puis tous les mois. La durée habituelle du traitement est de 1 an. Le cyclophosphamide (Endoxan®) est utilisé en association, essentiellement avec la fludarabine.

• **Les analogues des purines**. La fludarabine (Fludara®) est utilisée par voie orale à la dose de 40 mg/m^2/j pendant 5 (monothérapie) ou 3 jours (association avec le cyclophosphamide), tous les 28 jours. La durée du traitement est au maximum de 6 mois. C'est un médicament bien supporté, non alopéciant, mais qui a une toxicité hématologique rapide (vers J15) et cumulative et qui est surtout profondément et longtemps immunosuppresseur T. Il faut donc y associer systématiquement un traitement par cotrimoxazole (Bactrim Fort®, 1 cp 3 fois par semaine) (ou des aérosols de pentamidine [Pentacarinat®, tous les 21 ou 28 jours] ou atovaquone [Wellvone®, 750 mg matin et soir]) et valaciclovir (Zélitrex®, 1 cp par jour). Il est recommandé de poursuivre ce traitement préventif au moins 3 mois après la dernière cure de fludarabine et il est sans doute prudent de poursuivre le valaciclovir pendant 6 à 12 mois. La fludarabine peut aussi déclencher des hémolyses auto-immunes graves, il faut donc régulièrement vérifier le test de Coombs direct érythrocytaire et

rechercher des signes d'hémolyse, l'un ou l'autre devant faire cesser ce traitement. Ce risque semble moins grand, voire absent si la fludarabine est associée au rituximab et au cyclophosphamide. Les autres analogues des purines – la cladribine (Leustatine®) et la pentostatine (Nipent®) – ne semblent rien apporter par rapport à la fludarabine.

• **Les autres chimiothérapies**. La bendamustine (Levact®) (*voir* p. 416) a actuellement une AMM dans le traitement de la LLC en première ligne lorsque le traitement par fludarabine n'est pas approprié. Il s'agit d'un produit qui conjugue les mécanismes d'action des alkylants et des analogues des purines. Il est administré par voie intraveineuse, tous les 28 jours à la dose de 100 mg/m² à J1 et J2 de chaque cycle, pour un maximum de 6 cycles. La principale toxicité est hématologique.

Anticorps monoclonaux

• **Rituximab (Mabthera®)** (*voir* p. 418). Peu efficace en monothérapie, il est utilisé en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide à la dose de 375 mg/m² à la première cure, puis 500 mg/m² aux cures suivantes. L'impact de ce traitement est grand puisque deux études récentes ont montré l'impact positif en survie de l'ajout du rituximab à l'association fludarabine-cyclophosphamide. La toxicité supplémentaire induite par le rituximab est faible, essentiellement infectieuse.

• **Alemtuzumab (MabCampath®)** (*voir* p. 420). Il dispose d'une AMM dans les formes résistantes ou en rechute précoce (< 6 mois) à la fludarabine, mais aussi en première ligne chez les patients chez qui la fludarabine n'est pas appropriée. Il s'administre par voie sous-cutanée à la dose de 30 mg, 3 fois par semaine pendant 12 semaines. C'est un médicament cytopéniant et profondément immunosuppresseur (risque d'infections virales et fongiques graves, de syndrome lymphoprolifératif induit par l'EBV…). Son efficacité est généralement transitoire et faible dès lors que le patient se présente avec des adénopathies et/ou une splénomégalie volumineuse. En revanche, son efficacité ne semble pas dépendante de la voie p53, et une indication privilégiée est les patients avec une del17p en FISH.

• **Ofatumumab (Arzerra®)** (*voir* p. 419). Il s'agit d'un nouvel anticorps anti-CD20. Son indication dans la LLC est pour l'instant réservée aux patients en échec de la fludarabine et de l'alemtuzumab. Il est administré à la dose de 2 000 mg par semaine pendant 8 semaines, après une dose test de 300 mg, suivi d'un traitement d'entretien (une perfusion par mois pendant 4 mois). Sa place dans le traitement des patients reste à évaluer.

Immunochimiothérapies

L'association de référence est rituximab-fludarabine-cyclophosphamide (RFC) :

— fludarabine : 40 mg/m²/j per os, de J1 à J3 ;

— cyclophosphamide : 250 mg/m^2/j per os de J1 à J3 ;
— rituximab : 375 (C1) puis 500 mg/m² en perfusion IV à J1.

La durée du traitement est habituellement de 6 cycles de 28 jours avant 65 ans, 4 cycles au-delà.

Cette association est myélotoxique et immunosuppressive, et nécessite donc les précautions d'usage (*voir* ci-dessus).

De multiples nouvelles associations entre anticorps monoclonaux et chimiothérapies sont actuellement à l'étude.

Allogreffe de moelle

Elle est réservée à des patients jeunes ayant un donneur HLA identique et une LLC évolutive de mauvais pronostic. Cependant, le développement des allogreffes avec un conditionnement non myéloablatif permet d'étendre les indications à des patients plus âgés.

Indications

Le traitement de la LLC a été lontemps caractérisée par l'absence d'amélioration de l'espérance de vie, quels que soient le traitement utilisé et la qualité de la réponse. L'association RFC est la seule qui, à ce jour, a permis d'observer une amélioration significative de l'espérance de vie.

Formes asymptomatiques (stade 0 ou A)

L'abstention thérapeutique est la règle, sauf si le temps de doublement des lymphocytes (une fois le taux de 15 G/l atteint) est inférieur à 1 an.

Le chiffre de lymphocyte ne constitue jamais en soi une indication de traitement. On peut en effet porter le diagnostic chez des patients sans anomalie clinique avec des lymphocytes sanguins à plus de 50 000/mm^3 et qui vont rester parfaitement stables.

Stade B ou C chez le sujet de moins de 65 ans

L'association la plus efficace, mais aussi la plus toxique, est le RFC (6 cures). Seule exception à une prescription très large aujourd'hui : les patients avec une del17p, chez qui le RFC est habituellement inefficace. Dans ce cas, doit se discuter un traitement par alemtuzumab, mais surtout la possibilité d'une greffe allogénique.

En rechute, la bendamustine, l'alemtuzumab et l'ofatumumab ont leur place. La possibilité d'une greffe allogénique doit être évoquée chez le patient jeune, sans comorbidité, ayant rechuté précocement après la première ligne.

Stade B ou C chez le sujet de plus de 65 ans

Chez ces patients, le choix initial doit se faire entre :

— le RFC pour 4 cures, traitement très efficace, mais dont la toxicité (hématologique, infectieuse, générale…) est importante et souvent limitante ;

— un traitement à base de chlorambucil dont l'efficacité est moindre, mais la tolérance bien meilleure. L'association avec le rituximab est possible et pourrait être une bonne alternative chez les patients fragiles (en cours d'évaluation).

La place des nouveaux médicaments dans cette population âgée et fragile, comme la bendamustine, reste à définir.

Évaluation

Des critères précis existent pour caractériser la réponse sous traitement. D'inspiration très nord-américaine, ils nécessitent la réalisation d'examens médullaires (biopsie ostéomédullaire) et d'imagerie dont l'impact pronostique sur la rechute ultérieure est marginal.

En dehors de protocole, il convient simplement d'évaluer la lymphocytose sanguine et le syndrome tumoral périphérique.

En revanche, il semble que l'analyse phénotypique (cytométrie multi-couleurs) dans la moelle (nécessitant donc la réalisation d'un myélogramme) et/ou le sang apporte des renseignements sur le risque ultérieur de rechute. Elle peut donc se discuter, hors protocole, chez les patients jeunes qui pourraient bénéficier de traitements plus intensifs.

Traitement des complications

• **Les infections**. Le traitement préventif doit être large, les complications infectieuses étant une des principales causes de mortalité des patients :

— immunoglobulines polyvalentes, en cas d'hypogammaglobulinémie symptomatique (infections récidivantes), 0,5 g/kg toutes les 3 semaines. La vaccination, en particulier contre le pneumocoque tous les 5 ans et contre la grippe tous les ans, est recommandée ;

— antibiothérapie prophylactique par cotrimoxazole et valaciclovir du fait de la lymphopénie CD4+ lors des traitements par analogues des purines (fludarabine) ou alemtuzumab.

• **En cas d'érythroblastopénie**, les corticoïdes, traitement classique des formes idiopathiques, doivent être évités en raison du risque infectieux majoré par la LLC. On peut proposer :

— la ciclosporine (Néoral®) 5 mg/kg en deux prises, traitement à privilégier lorsque l'érythroblastopénie a été déclenchée par un des

traitements de la LLC (chlorambucil, fludarabine). En dehors de ce contexte l'efficacité est plus rare et le plus souvent transitoire ;

— le cyclophosphamide (Endoxan®) par voie orale à la dose de 100 à 150 mg/j pendant 3 à 6 mois. C'est le traitement le plus sûrement curateur. Des associations rituximab-cyclophosphamide (IV) ont été publiées, avec des signaux nets d'efficacité ;

— les immunoglobulines polyvalentes à hautes doses, qui n'ont le plus souvent qu'une efficacité transitoire.

• **Les anémies hémolytiques auto-immunes** nécessitent une corticothérapie à 1,5 à 2 mg/kg/j pendant 3 semaines, puis à doses lentement dégressives. Il est prudent d'y associer du cotrimoxazole (prévention de la pneumocystose) du valaciclovir et un comprimé par jour d'acide folique (Speciafoldine®). Le patient doit être prévenu des risques infectieux bactériens et viraux (zona). La splénectomie peut être indiquée en cas d'échec ou surtout de récidive corticodépendante. Là aussi, des associations avec le rituximab sont à l'essai, avec comme objectif de diminuer aussi le recours aux stéroïdes. La survenue d'une hémolyse immunologique contre-indique la fludarabine si elle est utilisée seule.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 355.

MALADIE DE WALDENSTRÖM

C. Belanger et R. Delarue

DÉFINITION

La macroglobulinémie de Waldenström est une hémopathie lymphoïde chronique caractérisée par la présence d'une immunoglobuline IgM monoclonale sérique (immunoglobuline pentamérique et physiquement plus visqueuse que les autres immunoglobulines) et d'une infiltration lymphoïde généralement médullaire et le plus souvent lymphoplasmocytaire. Elle représente environ 2 p. 100 des hémopathies malignes. C'est une pathologie du sujet âgé avec un age médian au diagnostic autour de 65 ans.

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Prolifération lymphoïde

• À l'*examen clinique*, on peut retrouver :
— des adénopathies superficielles ;
— une splénomégalie ;
— et plus rarement des atteintes extraganglionnaires (amygdaliennes, pulmonaires, pleurales, digestives…).
• *Examens biologiques* :
— sur l'hémogramme, il peut exister une hyperlymphocytose en général modérée (elle manque très souvent), une anémie (*voir* ci-dessous) ; le frottis sanguin rapporte l'hyperlymphocytose à la présence de cellules lymphoplasmocytaires, habituellement de même morphologie que dans la moelle ;
— sur le myélogramme, on note un envahissement, typiquement lymphoplasmocytaire, fait d'éléments « polymorphes » : lymphocytes, plasmocytes et cellules intermédiaires, mais qui appartiennent au même clone B. On note souvent la présence de mastocytes normaux. L'infiltration peut être purement lymphocytaire comme dans une LLC ;
— l'immunophénotypage lymphocytaire (sur le sang ou la moelle) est différent de celui de la LLC et montre une population IgM+, CD19+, CD20+, CD5– CD10– CD23–.
• Une *biopsie médullaire* peut être indiquée si le myélogramme est normal.
• Il existe souvent des adénopathies profondes, mises en évidence par les *examens d'imagerie* (échographie, TDM).

Immunoglobuline monoclonale

Elle est *évoquée* devant la présence de rouleaux érythrocytaires au frottis sanguin et explique l'habituelle franche accélération de la VS (> 50 mm et parfois > 100 mm à la première heure).

Elle est *suspectée* à l'électrophorèse des protéines sériques, où il existe un pic étroit, le plus souvent dans la zone des bêtaglobulines, mais l'aspect peut être plus étalé en raison de la viscosité de l'IgM. L'électrophorèse permet la quantification du pic, parfois difficile du fait de sa mobilité en bêta.

L'immunfixation des protéines sériques précise la nature du composant monoclonal (IgM κ dans plus de 75 p. 100 des cas).

Le dosage des chaînes légères libres dans le sérum montre souvent un déséquilibre κ/λ, mais sa réalisation n'est pas utile.

La présence de chaînes légères en faible quantité dans les urines est fréquente.

Diagnostics différentiels

• L'IgM monoclonale « bénigne », c'est-à-dire sans infiltration médullaire, sans syndrome tumoral. Elle justifie une surveillance clinique et du taux de l'IgM monoclonale à l'électrophorèse des protides sériques. La probabilité de progression augmente avec le temps (10 p. 100 à 5 ans, 18 p. 100 à 10 ans) et avec le taux initial de l'IgM monoclonale. Le risque de progression est plus important que s'il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale « bénigne » de type IgG.
• Le « myélome à IgM » où l'infiltration médullaire est plasmocytaire comme dans le myélome. Le traitement est celui d'un myélome.
• La LLC avec pic IgM, problème nosologique qui se discute si le taux d'IgM monoclonale est inférieur à 5 g/l. L'immunophénotypage permet de différencier les deux diagnostics.

BILAN AU DIAGNOSTIC

Outre la recherche de complications, doivent être pratiqués :
— un dosage de la bêta-2-microglobuline ;
— une sérologie VHC ;
— un scanner thoraco-abdomino-pelvien en cas de syndrome tumoral périphérique ;
— un caryotype lymphocytaire médullaire peut être envisagé chez les patients jeunes.

COMPLICATIONS

Elles sont parfois révélatrices.

Signes d'hyperviscosité

Ils sont beaucoup moins rares que dans le myélome et secondaires à la présence de l'IgM monoclonale en grande quantité.

Ils se traduisent à des degrés variables par :
— des céphalées, des vertiges, des troubles de conscience, pouvant aller jusqu'au coma ;
— des hémorragies muqueuses ;
— une diminution de l'acuité visuelle avec au fond d'œil une dilatation veineuse, des hémorragies rétiniennes, un œdème papillaire.

La réalisation d'un fond d'œil fait partie du bilan initial de la maladie dès lors que le taux d'immunoglobuline monoclonale est élevé (supérieur à 30 g/l).

Complications hématologiques

• L'anémie est inconstante. Le taux d'hémoglobine peut être faussement bas du fait de l'hémodilution secondaire à la présence de l'IgM monoclonale. Rarement utile en pratique, le taux « réel » d'hémoglobine peut être corrigé en réalisant une mesure isotopique des volumes globulaires et plasmatiques.

L'anémie a deux mécanismes principaux :

— régénérative, elle est secondaire à une hémolyse induite par l'activité agglutinine froide de l'IgM monoclonale. Le test de Coombs érythrocytaire est positif, de type complément. Il peut s'agir aussi d'une anémie hémolytique IgG comme dans la LLC ;

— normochrome, normocytaire arégénérative, elle peut être expliquée par l'insuffisance médullaire induite par l'hémopathie, mais il n'est pas exceptionnel qu'elle s'explique essentiellement par un syndrome inflammatoire, parallèle à l'évolution de la protéine C réactive (CRP) et de la maladie, alors même que le taux du pic peut rester stable.

• La thrombopénie est :

— centrale ou par hypersplénisme ;

— rarement périphérique, immunologique.

• Les troubles de l'hémostase sont dus à la thrombopénie associée ou non à une thrombopathie (temps de saignement allongé). Les troubles de coagulation sont plus rares et peuvent être secondaires à :

— une inhibition de la polymérisation du fibrinogène (tableau de maladie de Willebrand acquise) ;

— une diminution des facteurs I, II, X, VII, VIII ;

— une activité anti-facteur VIII du composant monoclonal ;

— par association d'une maladie de Willebrand acquise.

Complications neurologiques

Elles sont de mécanismes multiples.

• *Centrales*, elles sont secondaires au syndrome d'hyperviscosité et s'améliorent rapidement après prise en charge thérapeutique.

• *Périphériques*, elles réalisent, le plus souvent, un tableau de polyneuropathie sensitivomotrice. Elles sont secondaires à une activité toxique pour les nerfs de l'immunoglobuline monoclonale qui peut être :

— une activité anti-protéine de la gaine de myéline (anti-MAG ou autre). La neuropathie est essentiellement sensitive, parfois très douloureuse. L'électromyogramme met en évidence une démyélinisation prépondérante. Le diagnostic est confirmé par la présence dans le sérum de l'activité anti-myéline (auto-anticorps). La biopsie neuromusculaire est inutile ;

— une activité cryoglobulinémie de l'IgM monoclonale (cryoglobulinémie de type I). Le diagnostic est confirmé par la présence d'autre(s) atteinte(s) d'organe(s) (phénomène de Raynaud, rein, peau…) et la présence de la cryoglobuline dans le sérum. Si elle est réalisée (indication très rare), la biopsie neuromusculaire montre des lésions de vascularite ;

— une amylose qui peut être uniquement localisée aux nerfs. L'électromyogramme montre essentiellement des lésions axonales. La biopsie neuromusculaire n'est réalisée que s'il n'existe aucune autre atteinte d'organe et que la biopsie des glandes salivaires accessoires est négative.

Complications rénales

Elles peuvent être secondaires à :

— une amylose avec atteinte glomérulaire (syndrome néphrotique) ;

— plus rarement par atteinte spécifique, soit par infiltration lymphocytaire, soit par dépôts d'IgM ;

— par l'activité cryoglobulinémie de l'IgM monoclonale.

Autres complications

Elles sont rares :

— atteintes digestives (gastroduodénale et/ou du grêle) ;

— atteintes cutanées sous forme de nodules ou de placards tumoraux érythémateux (se méfier d'une transformation) ;

— atteintes ostéo-articulaires avec déminéralisation diffuse ;

— atteintes pulmonaires micro- ou macronodulaires.

ÉVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES

La maladie peut rester stable durant plusieurs années.

À partir du moment où la maladie nécessite un traitement, la médiane de survie globale semble être aux alentours de 5 ans.

Un score pronostique a récemment été publié, basé sur cinq facteurs : l'âge (> 65 ans), le taux d'hémoglobine (< 11,5 g/dl), le taux de plaquettes (< 100 G/l), le taux de bêta-2-microglobuline sérique (> 3 mg/dl) et le taux sérique de l'IgM monoclonale (> 70 g/l). Les patients à bas risque, avec 0 ou 1 facteur, ont une probabilité de survie à 5 ans de 86 p. 100 alors qu'elle est de 36 p. 100 chez les patients les plus graves (> deux facteurs).

Les complications vues ci-dessus peuvent venir émailler l'évolution. Peuvent aussi survenir de façon tardive :

— des complications infectieuses ;

— un lymphome non hodgkinien à grandes cellules (syndrome de Richter : environ 10 p. 100).

TRAITEMENT

Modalités

• **Monochimiothérapie** :

— *alkylants* : il s'agit du chlorambucil (Chloraminophène® : 3 gélules par jour soit 0,1 à 0,2 mg/kg/j, contrôle de l'hémogramme/mois) et du cyclophosphamide (Endoxan®), utilisé surtout en association ;

— *analogues de purines* : la fludarabine (Fludara®) est plus utilisée que la cladribine (Leustatine®). Ils sont utilisés comme dans la LLC. Une étude randomisée récente a pu montrer l'amélioration de la survie sans progression en monothérapie de la fludarabine par rapport au chlorambucil, sans (encore) d'amélioration de la survie globale. En revanche, l'utilisation de la fludarabine dans la maladie de Waldenström est suspectée être associée à une augmentation du risque d'hémopathie myéloïde (leucémie aiguë, myélodysplasie) et peut-être de transformation.

• **Anticorps monoclonaux**. Le seul anticorps monoclonal utilisé actuellement (hors AMM) est le rituximab (Mabthera®). Il a été utilisé en monothérapie dans des situations cliniques et biologiques rendant compliqué l'utilisation des chimiothérapies (cytopénies profondes). Il est surtout utilisé en association (avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone, la fludarabine +/– le cyclophosphamide, le bortézomib…).

• **Nouveaux médicaments**. Tous sont utilisés hors AMM. Celui qui semble être le plus prometteur est le bortézomib, donnant des taux de réponse en association avec le rituximab de plus de 80 p. 100. La réponse semble être plus rapide que pour les autres médicaments. La durée médiane de réponse n'est pas parfaitement établie.

Ont aussi été testés le thalidomide et ses dérivés dont le lénalidomide (Revlimid®) et la bendamustine (Levact®).

• **Polychimiothérapies**. Le R-CHOP ou ses dérivés peuvent être utiles en cas de forte masse tumorale ganglionnaire. Ont aussi été proposées les associations suivantes :

— RCD (rituximab, cyclophosphamide, dexaméthasone) : 83 p. 100 de réponses a été obtenu au prix d'une toxicité minime. La DFS à 2 ans était de 67 p. 100 ;

— RFC (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide) (*voir* p. 214) donne entre 70 et 80 p. 100 de réponses, mais cette association semble augmenter les risques de myélodysplasie et de syndrome de Richter.

• **Intensifications thérapeutiques**. Les auto- et allogreffes peuvent être utilisées chez les sujets jeunes, en rechute précoce ou de mauvais pronostic. Cela justifie de se méfier chez les patients de moins de 60-65 ans de l'utilisation des médicaments myélotoxiques (fludarabine, chlorambucil…).

Traitements symptomatiques

En cas de syndrome d'hyperviscosité, les échanges plasmatiques sont nécessaires, en urgence. Une séance peut faire diminuer le taux du composant monoclonal de 35 p. 100 et la viscosité de 50 p. 100 à 60 p. 100. L'efficacité est cependant de courte durée (4 à 6 semaines) et le traitement doit être poursuivi jusqu'à efficacité du traitement spécifique entrepris.

En cas d'anémie hémolytique auto-immune, la corticothérapie à 1,5 à 2 mg/kg/j est poursuivie pendant 2 à 3 semaines avec une décroissance lente en cas d'efficacité (+ acide folique). Les anémies hémolytiques avec agglutinines froides portées par l'IgM monoclonale sont habituellement réfractaires à la corticothérapie. Le rituximab en monothérapie peut être utile.

Le traitement des neuropathies à activité anti-myéline, le plus souvent sans maladie de Waldenström (IgM monoclonale « bénigne ») est souvent décevant. Le rituximab en monothérapie a été utilisé, avec des résultats variables. Le traitement antalgique nécessite souvent un avis spécialisé.

Indications

L'abstention thérapeutique est la règle dans les formes asymptomatiques, et ce quel que soit le taux de l'IgM monoclonale.

Le traitement est indiqué dans les formes symptomatiques avec :

— une forte masse tumorale ganglionnaire ou splénique, voire extraganglionnaire ;

— un syndrome d'hyperviscosité ;

— une insuffisance médullaire ;

— en présence d'une neuropathie périphérique, d'une cryoglobulinémie, ou en général d'une activité toxique de l'IgM monoclonale ;

— en cas d'asthénie croissante ou de signes généraux, souvent avec un syndrome inflammatoire biologique évolutif ;

— en cas d'augmentation régulière du taux de l'immunoglobuline monoclonale.

Le traitement de première ligne dépend essentiellement de l'âge (et donc de la possibilité ou non d'avoir à discuter un recueil de cellules

souches périphériques) et de la présentation clinique (en particulier, traitement nécessaire en urgence du fait d'une hyperviscosité).

Chez les patients jeunes, une immunochimiothérapie de type rituximab-cyclophosphamide-dexaméthasone ou rituximab-bortézomib-dexaméthasone est discutée. Chez les patients plus âgés, le chlorambucil garde une place importante.

En rechute, la question d'une intensification thérapeutique doit se discuter chez le patient jeune.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 355.

MYÉLOME

C. Belanger

DÉFINITION

Le myélome (« myélome multiple ») est une prolifération plasmocytaire monoclonale caractérisée par une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète.

Il représente moins de 2 p. 100 de l'ensemble des cancers et 10 à 12 p. 100 des hémopathies malignes.

L'âge médian au diagnostic est de 70 ans environ. Il est rare chez le sujet jeune (< 3 p. 100 diagnostiqué avant 40 ans).

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Prolifération plasmocytaire

Elle est responsable de signes osseux :
— des douleurs ;
— des fractures pathologiques, en particulier vertébrales ;
— des tuméfactions osseuses.

Sur les radiographies (crâne [F et P], rachis complet [F et P], bassin [F], du thorax [F et P], gril costal, humérus et fémur [F]), on peut trouver :
— des lacunes à l'emporte-pièce ;
— des décalcifications diffuses ;
— des rares formes ostéocondensantes.

Elle est affirmée par le myélogramme qui retrouve une infiltration plasmocytaire quantitativement (≥ 10 p. 100) et/ou qualitativement anormale. La biopsie ou la ponction dirigée d'une tumeur sont utiles si le myélogramme est normal. La plasmocytose sanguine est rare. Le matériel médullaire permet également l'analyse cytogénétique réalisée à visée pronostique.

Immunoglobuline monoclonale

• Elle doit être recherchée devant toute accélération de la VS en l'absence d'un contexte inflammatoire ou infectieux.
• Elle est mise en évidence à l'électrophorèse des protides par un pic étroit dans la zone des bêta- ou gammaglobulines.
• Elle est caractérisée par l'immuno-électrophorèse des protides ou de plus en plus souvent l'immunofixation qui permet de déterminer l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale γ, α ou autres plus rares (μ, δ, ε) et le type de la chaîne légère (κ ou λ). Les autres immunoglobulines sont le plus souvent diminuées.

▶ Le **dosage pondéral** des immunoglobulines n'a pas d'intérêt pour quantifier l'immunoglobuline monoclonale.

L'immunofixation des urines concentrées (de 24 heures) permet de détecter le composant monoclonal complet ou fait de chaînes légères (κ ou λ).

▶ L'immunoglobuline monoclonale sanguine ou urinaire est un excellent marqueur de la masse tumorale.

> **Le diagnostic de myélome** repose sur deux des trois critères suivants :
> — **lésions osseuses** caractéristiques ;
> — **plasmocytose médullaire** > 10 p. 100 ;
> — **immunoglobuline monoclonale**.

Bilan de la maladie

Il est complété par :
— une hémogramme, une calcémie et une albuminémie (calcémie corrigée = calcémie mesurée – 0,025 (albuminémie – 40), avec calcé-

mie mesurée en mmol/l et albuminémie en g/l), une créatininémie et dosage de l'urée sanguine ;
— une bêta-2-microglobulinémie ;
— un dosage de la LDH ;
— étude cytogénétique classique et/surtout par FISH.

Le caractère symptomatique de la prolifération plasmocytaire dont dépend l'indication du traitement repose sur l'existence de symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par au moins une des anomalies suivantes (critères CRAB) :
— C : une hypercalcémie (> 2,75 mmol/l) ;
— R : une insuffisance rénale (créatininémie > 173 mmol/l) ;
— A : une anémie (hémoglobine < 10 g/dl) ;
— B : une atteinte osseuse (lésions lytiques, ostéopénie sévère, fractures pathologiques).

On distingue ainsi :
• les gammapathies monoclonales d'origine indéterminée ou immunoglobulines monoclonales dites bénignes :
— immunoglobuline monoclonale < 30 g/l **et** plasmocytose médullaire < 10 p. 100,
— pas de symptôme clinique ou biologique, ni de lésion osseuse ;
• le myélome multiple asymptomatique :
— immunoglobuline monoclonale > 30 g/l si IgG ou IgA ou IgD monoclonale et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 p. 100,
— pas de symptôme clinique ou biologique, ni de lésion osseuse ;
• le myélome multiple symptomatique :
— immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire **et/ou** plasmocytose médullaire ≥ 10 p. 100,
— symptôme clinique ou biologique ou lésion osseuse.

FORMES CLINIQUES

Formes immunochimiques

• **Les myélomes IgG** sont les plus fréquents (> 60 p. 100).
• **Les myélomes IgA** représentent 25 p. 100 des myélomes.
• **Les myélomes à chaînes légères** (environ 15 p. 100) se caractérisent par :
— une hypogammaglobulinémie à l'électrophorèse des protides ;
— une insuffisance rénale plus fréquente.
• **Le myélome à IgD** est :
— rare ;
— de diagnostic difficile (l'immunoglobuline sérique est peu abondante, la protéinurie à chaîne légère au premier plan). Il est souvent pris initialement pour un myélome à chaîne légère ;

— grave (insuffisance rénale fréquente).

• **Les myélomes IgE ou IgM** sont exceptionnels.

• **Le myélome non sécrétant ou non excrétant**. Son diagnostic repose sur l'association lésions osseuses + plasmocytose médullaire. Il est affirmé par l'immunofluorescence sur les plasmocytes médullaires (non excrétant).

Plasmocytome solitaire

C'est une prolifération plasmocytaire unique osseuse ou extra-osseuse (tractus aérodigestif, tube digestif) avec ou sans immunoglobuline monoclonale circulante.

Le diagnostic se fait par ponction ou biopsie de la lésion. Le myélogramme est normal.

L'évolution vers un myélome est possible.

▶ Le **traitement** fait appel à la chirurgie d'exérèse le plus souvent limitée à un geste diagnostique, complétée par la radiothérapie. Si une immunoglobuline monoclonale était décelable et qu'elle ne disparaît pas après radiothérapie locale, une chimiothérapie complémentaire de type myélome est logique. S'il n'y avait pas d'immunoglobuline monoclonale ou si elle disparaît après traitement local, le pronostic est meilleur et l'intérêt d'une chimiothérapie complémentaire incertain.

Leucémie à plasmocytes

Non exceptionnelle comme forme d'évolution terminale du myélome, elle peut être (rarement) une forme de diagnostic initial.

Elle se caractérise par une plasmocytose circulante (> 2 000/mm^3) faite d'éléments souvent plasmoblastiques.

Elle reste de pronostic très sévère malgré la polychimiothérapie.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

▶ C'est essentiellement **l'immunoglobuline monoclonale dite bénigne** (le terme nord-américain de MGUS – *Monoclonal Gammapathie of Unknow Significance* – est de plus en plus utilisé malgré son ambiguïté). Sa fréquence augmente avec l'âge (> 1 p. 100 entre 60 et 70 ans, 5 à 8 p. 100 après 80 ans).

Le diagnostic différentiel est facile et est posé :

— si immunoglobuline monoclonale < 30 g/l **et** plasmocytose médullaire < 10 p. 100 ;

— et s'il n'existe pas de symptôme clinique ou atteinte d'organe.

En pratique, comme dans les myélomes de stade I où l'abstention est généralement recommandée, le plus logique est de surveiller l'évolution. En effet, le risque d'évolution vers un myélome est d'environ 1 p. 100 par an pour les immunoglobulines « bénignes » et ce risque est d'autant plus élevé que la plasmocytose médullaire est plus marquée et que le temps de suivi est plus prolongé. Le rythme de surveillance va donc dépendre de ces facteurs, tous les 3 mois si la frontière avec le myélome est incertaine, tous les 6 mois sinon. En cas de stabilité à un an, un contrôle annuel de l'électrophorèse des protides, de l'hémogramme, de la vitesse de sédimentation et de la créatinine représente une mesure tout à fait suffisante. Les immunoglobulines monoclonales sans signe de myélome IgA ou IgD ou à chaînes légères justifient une surveillance rapprochée plus prolongée, surtout chez le sujet jeune.

▶ La difficulté peut être aussi cytologique (confusion érythroblastes/plasmocytes) ou histologique (tumeur glandulaire/plasmocytes).

COMPLICATIONS

Parfois révélatrices.

Syndrome d'hyperviscosité par hyperprotidémie

Il est rare et associe à des degrés variables : céphalées, somnolence, coma ; œdème rétinien ; syndrome hémorragique.

Il justifie des plasmaphérèses en urgence pour faire diminuer rapidement le composant monoclonal.

Complications osseuses

L'ostéolyse peut entraîner :

— des fractures pathologiques ;

— des compressions radiculaires ou médullaires par ostéolyse vertébrale ou infiltration tumorale intrarachidienne (intérêt de l'IRM +++) ;

— une hypercalcémie.

Complications hématologiques

• *L'anémie normochrome normocytaire arégénérative* est le plus souvent multifactorielle, par envahissement médullaire plasmocytaire, favorisée par la chimiothérapie et liée à l'insuffisance rénale (dans ces

deux derniers cas, et si le taux d'érythropoïétine endogène est inadapté, la mise sous érythropoïétine à la dose de 50 à 150 U/kg 3 fois par semaine peut être efficace). En cas d'anémie mal tolérée, un support transfusionnel en culots globulaires doit être débuté.
• *La leuconeutropénie et la thrombopénie* sont fréquentes au cours de l'évolution, liées à l'envahissement médullaire ou au traitement.
• *Des syndromes hémorragiques* par thrombopathie (liée à l'Ig monoclonale), thrombopénie ou interférence de l'immunoglobuline avec la coagulation sont possibles.

Complications rénales

Elles sont fréquentes au cours de l'évolution et de mécanismes divers :
— par néphropathie tubulo-interstitielle liée au dépôt de chaînes légères ;
— secondaires à l'hypercalcémie, à l'hyperuricémie, à l'injection malencontreuse de produits iodés !
— par dépôts amyloïdes (surtout en cas de chaînes légères λ).

Complications infectieuses

• Elles surviennent à la phase évoluée de la maladie.
• Elles sont liées à l'hypogammaglobulinémie, à l'insuffisance médullaire et aux traitements (corticothérapie notamment). Les infections à pneumocoques sont particulièrement fréquentes et une antibiothérapie préventive (Oracilline®) est justifiée après un premier épisode infectieux dû à ce germe.

Amylose

• Elle survient dans 5 à 15 p. 100 des cas, surtout en cas de chaînes légères λ.
• Elle peut être responsable de manifestations rénales, cardiaques, neurologiques, synoviales (canal carpien)…
• Le diagnostic est confirmé par la biopsie gingivale, rénale, rectale ou médullaire.

FACTEURS PRONOSTIQUES

Ils sont en évolution permanente du fait des progrès techniques et thérapeutiques.

Paramètres cytogénétiques et moléculaires

L'hypodiploïdie, la translocation t(4;14) et surtout la délétion 17p13 sont de mauvais pronostic alors que les caryotypes normaux, l'hyperdiploïdie ou la t(11;14) sont de bon pronostic. La délétion partielle ou totale isolée du chromosome 13 n'est plus un élément pris en compte dans le pronostic.

Les profils d'expression géniques semblent avoir un rôle pronostique important qui reste cependant à valider sur des études à grande échelle.

Âge

- Gravité de la maladie chez le sujet âgé (infection, mauvaise tolérance des traitements).
- Forme agressive chez les sujets jeunes.

Type immunochimique

- Gravité des myélomes à chaînes légères (fréquence de l'insuffisance rénale et de l'amylose) et des myélomes IgD.
- Gravité des formes à chaînes légères λ par rapport à κ.

Masse tumorale

Elle est définie par :
- le taux du pic ;
- la calcémie ;
- l'anémie ;
- l'atteinte osseuse ;
- la bêta-2-microglobuline ;
- l'albumine.

Deux classifications sont actuellement utilisées : la classification de Durie et Salmon (tableau 4-XIX) et la classification internationale (ISS) de valeur pronostique basée sur les taux de bêta-2-microglobuline et d'albumine (tableau 4-XX).

TRAITEMENTS

La prise en charge thérapeutique du myélome multiple est en constante évolution ces dernières années grâce à l'apport des condition-

Tableau 4-XIX **Classification selon la masse tumorale proposée par Durie et Salmon.**

Stade I Myélome de faible masse tumorale (< 0,6 × 10^{12} cellules/m^2)
Tous les critères suivants sont présents : 1. Hémoglobine > 10 g/dl 2. Calcémie < 120 mg/l (3 mmol/l) 3. Absence de lésion osseuse ou de tumeur plasmocytaire 4. Taux d'Ig monoclonale faible : – IgG < 50 g/l – IgA < 30 g/l – BJ urinaire < 4 g/24 h
Stade II Myélome de masse tumorale intermédiaire (entre 0,6 et 1,2 × 10^{12} cellules/m^2)
Absence de l'un des critères de stade I, mais aucun des critères de stade III n'est présent
Stade III Myélome de forte masse tumorale (> 1,2 × 10^{12} cellules/m^2)
Présence d'au moins un des critères suivants : 1. Hémoglobine < 8,5 g/dl 2. Calcémie > 120 mg/l (3 mmol/l) 3. Lésions osseuses multiples 4. Taux élevé d'Ig monoclonale : – IgG > 70 g/l – IgA > 50 g/l – BJ urinaire > 12 g/24 h
Sous-classification
Stade A : fonction rénale préservée (créatinine < 20 mg/l = 160 μmol/l) Stade B : insuffisance rénale (créatinine > 20 mg/l = 160 μmol/l)

nements lourds suivis d'autogreffe, et des nouveaux médicaments de la famille des inhibiteurs du protéasome tel que le bortézomib (Velcade®), du thalidomide et de ses dérivés tel que le lénalidomide (Revlimid®).

Un traitement s'impose en cas de myélome symptomatique alors que dans les formes indolentes, la surveillance simple reste la règle. Cependant, des essais sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt des immunomodulateurs pour retarder la progression des formes asymptomatiques.

Tableau 4-XX **Classification pronostique internationale des myélomes et survies médianes.**

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	Bêta-2-microglobuline < 3,5 mg/l **et** albumine > 3,5 g/dl	Bêta-2-microglobuline < 3,5 mg/l et albumine < 3,5 g/dl ou 3,5 mg/l < bêta-2-microglobuline < 5,5 mg/l	Bêta-2-microglobuline > 5,5 mg/l
Survie médiane	62 mois	45 mois	29 mois

Méthodes

Chimiothérapie

Les polychimiothérapies classiques type melphalan-prednisone (MP) ou melphalan-cyclophosphamide-prednisone (MCP) ou dexaméthasone-vincristine-adriamycine (VAD) en perfusion continue sur quatre jours ne sont plus guère utilisées. Les molécules les plus utilisées incluent à l'heure actuelle la dexaméthasone, la prednisone, le melphalan, le thalidomide, le lénalidomide (Revlimid®) et le bortézomib (Velcade®) selon des associations variables en fonction de l'âge et de la stratégie thérapeutique (induction avant intensification thérapeutique, consolidation, entretien, rechute).

Thalidomide (*voir* p. 427)

Ancien médicament récemment introduit dans le traitement du myélome, il donne plus de 30 p. 100 de réponse dans les myélomes réfractaires ou en rechute après intensification thérapeutique. Son mécanisme d'action n'est pas encore formellement établi, mais fait intervenir un effet anti-angiogénique, immunomodulateur et sans doute surtout pro-apoptotique.

La dose initiale est habituellement de 50 à 100 mg/j per os en continu, en une prise le soir.

Les effets secondaires sont fréquents et souvent limitants : somnolence, constipation, neuropathie périphérique à prédominance sensitive, cumulative et dose-dépendante justifiant l'économie dans le

choix des doses, thromboses veineuses profondes, plus fréquentes en cas d'association avec la chimiothérapie et la dexaméthasone, justifiant la prescription préventive de faibles doses d'aspirine.

Il est évalué en traitement d'induction, de consolidation après autogreffe et d'entretien ainsi qu'en rechute en association avec la dexaméthasone.

Lénalidomide (Revlimid®) (*voir* p. 428)

Il s'agit du premier dérivé du thalidomide sélectionné pour sa moindre neurotoxicité. Il est actuellement indiqué en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Il est administré à la dose de 10 à 25 mg/j en fonction de l'âge pendant 21 jours toutes les 4 semaines. Il est évalué dans des protocoles d'association avec bortézomib et dexaméthasone en induction ou consolidation d'autogreffe ainsi qu'en monothérapie en traitement d'entretien après autogreffe ou chez le sujet âgé.

Ses principaux effets secondaires sont somnolence, constipation événements thromboemboliques (en particulier en cas d'association avec la dexaméthasone) et tératogénicité. Une incidence plus élevée de seconds cancers primitifs a été observée chez les patients traités par lénalidomide par rapport aux témoins dans des études cliniques menées dans le myélome multiple.

Bortézomib (Velcade®) (*voir* p. 429)

C'est le premier inhibiteur du protéasome évalué en clinique. Il est actuellement indiqué pour le traitement du myélome en rechute. Il est administré en IV direct, à la dose de 1,3 mg/m^2 à J1, J4, J8, J11, tous les 21 jours. Chez le sujet âgé, le schéma hebdomadaire paraît aussi efficace et mieux toléré sur le plan neurologique que l'administration bihebdomadaire. Il est par ailleurs évalué avec la dexaméthasone associé à différentes molécules comme l'adriamycine en induction, lénalidomide ou thalidomide en induction et consolidation d'autogreffe enfin avec la prednisone et le melphalan chez le sujet âgé.

Les principaux effets secondaires sont les troubles digestifs, les cytopénies (thrombopénies), l'asthénie et surtout les neuropathies périphériques cumulatives et dose-dépendantes rendent son utilisation aléatoire chez les patients ayant dû interrompre le thalidomide du fait d'une neurotoxicité.

Intensification thérapeutique

L'objectif de cette stratégie est d'essayer de détruire le maximum de cellules malignes par une chimiothérapie à très fortes doses (initiale-

ment c'est surtout l'irradiation corporelle totale qui était utilisée) pour que cette thérapeutique ne soit pas létale, il faut avoir au préalable prélevé des cellules souches hématopoïétiques. En pratique, après un traitement d'induction, les cellules souches sont recueillies dans le sang périphérique après injection de G-CSF seul (l'avantage d'un recueil de cellules souches après une chimiothérapie dite de « mobilisation » comme l'Endoxan® n'a pas été démontré). Ces cellules souches sont conservées congelées, puis réinjectées au décours d'un conditionnement lourd le plus souvent par chimiothérapie à hautes doses (melphalan 200 mg/m^2 140 mg/m^2). La supériorité d'une double autogreffe n'a pas été démontrée. Un conditionnement atténué par melphalan 140 mg/m^2 peut être proposé chez les sujets plus âgés ou présentant des comorbidités.

Elle peut être suivie d'un traitement de consolidation (similaire à l'induction), puis d'un traitement d'entretien par thalidomide, lénalidomide pour une durée variable.

Allogreffe de moelle

Elle est réservée à des patients de moins de 50 ans et ayant un donneur HLA identique intrafamilial, soit moins de 10 p. 100 des patients.

Elle permet des rémissions prolongées et sans doute des guérisons, mais au prix d'une toxicité importante (GVH +++) et d'une lourde mortalité.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement atténué suivi d'une immunomodulation secondaire est en cours d'évaluation. Elle limite la toxicité liée à un conditionnement lourd et favorise l'effet *Graft versus Myeloma* mis en évidence par l'effet des réinjections de lymphocytes allogéniques après rechute. Elle peut être proposée à des patients plus âgés ou dont les antécédents contre-indiquent une allogreffe conventionnelle. Comme dans beaucoup d'autres hémopathies malignes, les résultats de l'allogreffe sont meilleurs lorsque la greffe est réalisée chez un patient en bonne réponse, d'où un dilemme du fait des risques particuliers de l'allogreffe dans cette pathologie.

Bisphosphonates

Trois molécules de bisphosphonates sont indiquées dans le myélome multiple en cas de lésions osseuses et/ou d'hypercalcémie : deux sont administrés par voie intraveineuse, l'acide pamidronique (Arédia®) (seul pris en charge à l'hôpital) et l'acide zolédronique (Zométa®) (aisément administré en externe à domicile) ; l'acide clodronique (Lytos®) est administré per os. Ce sont des inhibiteurs puissants de la résorption osseuse, indiqués dans le traitement de l'hypercalcémie, et la prévention des complications osseuses du myélome. Ils diminuent

la croissance plasmocytaire médullaire. L'effet antitumoral in vitro des bisphosphonates était connu. Cependant, à l'heure actuelle, seul l'acide zolédronique a démontré son effet bénéfique sur la survie. Leur utilisation doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale. Les principaux effets indésirables décrits sont un syndrome pseudo-grippal (pour les bisphosphonates IV), une ostéonécrose de la mâchoire avec l'acide zolédronique, justifiant un bilan et une mise en état buccodentaire avant traitement, des complications gastro-intestinales avec les bisphosphonates per os. La durée du traitement ne semble pas devoir excéder 2 ans.

Une supplémentation en calcium et vitamine D_3 peut être proposée pour corriger une hypocalcémie induite.

Stratégies

La stratégie thérapeutique est largement conditionnée par l'âge, l'objectif étant l'obtention d'une réponse objective, voire d'une rémission complète, tout en minimisant la toxicité du traitement. La qualité et la durée de la réponse ont démontré leur impact sur la survie.

• **Patients éligibles à une intensification thérapeutique** (en général, âge < 65 ans). Plusieurs stratégies sont actuellement évaluées généralement sur le schéma suivant :

— un traitement d'induction de trois cycles environ comprenant (le classique VAD [*voir* p. 445] étant actuellement abandonné) le bortézomib et la dexaméthasone auxquels s'associent, selon les essais, thalidomide, lénalidomide, doxorubicine ou cyclophosphamide (*voir* p. 446) ;

— suivi d'un recueil de cellules souches périphériques (éventuellement après cyclophosphamide fortes doses et G-CSF) et d'une autogreffe conditionnée par melphalan 200 mg/m^2 ;

— une consolidation par Velcade®, thalidomide et dexaméthasone ;

— un traitement d'entretien à base de lénalidomide est encore à valider.

• **Patients âgés et/ou non éligibles à une intensification thérapeutique**. Le schéma d'induction par melphalan-prednisone (*voir* p. 445) associé au thalidomide ou bortézomib (*voir* p. 447) paraît être le traitement standard. L'association lénalidomide-dexaméthasone faible dose augmente le taux de réponse complète et de survie sans progression par rapport à la dexaméthasone forte dose en monothérapie et limite les effets secondaires de la corticothérapie à fortes doses.

Des essais de traitements d'entretien par lénalidomide ou bortézomib sont en cours.

La bendamustine (Levact®) a l'AMM en France en première ligne du myélome chez le sujet âgé non éligible à la greffe et qui présente une neuropathie excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib.

• **Rechutes**. Un certain nombre de nouvelles molécules sont en cours d'évaluation :

— le bortézomib SC (1,3 mg/m^2) bi-hebdomadaire (J1-J4-J8-J11) paraît une alternative intéressante à la forme IV avec la même efficacité et une meilleure tolérance (sans AMM actuellement) ;

— le pomalidomide (CC-4047), analogue du thalidomide administré par voie orale, a été évalué à la dose de 2 ou 4 mg/j pendant 21 ou 28 jours en association avec la dexaméthasone chez des patients en phase avancée, avec des résultats prometteurs en termes d'efficacité et de tolérance ;

— le carflzomid (PX-171) est un nouvel inhibiteur du protéasome en cours d'évaluation ;

— l'élotuzumab est un anticorps humanisé anti-CS1 dont l'activité est augmentée en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ;

— les inhibiteurs de la déacétylase des histones (HDAC) en cours de développement dans le myélome sont le panobinostat (LBH589) et le vorinostat (Zolinza®). Ils sont actuellement évalués en association avec le lénalidomide ou le bortézomib ;

— la bendamustine (Levact®) est évaluée en association avec bortézomib ou lénalidomide et dexaméthasone ;

— le temsirolimus, inhibiteur de mTOR est en cours d'évaluation en associé avec le bortézomib.

Traitements symptomatiques

• **Support transfusionnel**. En unités plaquettaires en cas de thrombopénie symptomatique. En culots globulaires en cas d'anémie mal tolérée et/ou indication des agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine).

• **Hypercalcémie** (*voir* p. 22-24). Elle nécessite une hospitalisation d'urgence pour mise en route d'une hyperhydratation avec diurèse alcaline et un traitement par bisphosphonates. Le traitement de fond par chimiothérapie incluant les corticoïdes reste le plus efficace lorsque l'hypercalcémie est inaugurale.

• **Infections**. Il est actuellement recommandé de vacciner les patients au stade de maladie inolente ou en phase de rémission complète. En cas de maladie évolutive, la vaccination de l'entourage semble importante.

En cas de fièvre, un traitement par antibiothérapie adaptée au germe ou à large spectre en l'absence de documentation doit être débuté. Il faut se méfier tout particulièrement du pneumocoque et penser aux infections urinaires latentes en cas de fièvre inexpliquée.

Une prophylaxie par Bactrim®Fort (1 cp, 3 fois par semaine) et Zélitrex® (1 cp par jour) est recommandée chez les patients traités par dexaméthasone et après autogreffe.

• **Douleurs osseuses**. Antalgiques par paliers jusqu'aux morphiniques. La radiothérapie localisée doit être discutée cas par cas en tenant compte d'une éventuelle intensification ultérieure avec irradiation corporelle totale (à éviter chez les patients de moins de 60 ans). Les bisphosphonates peuvent avoir un effet antalgique.
• **Traitement de la compression médullaire**. C'est une situation difficile qui peut amener à discuter un acte chirurgical de décompression urgent (laminectomie) ou une des nouvelles techniques visant à consolider les vertèbres menaçantes par injection de ciment. La radiothérapie locale est à discuter au cas par cas eu égard à l'efficacité des nouvelles thérapeutiques.

Évaluation de la réponse thérapeutique

Elle se fait :
— à l'interrogatoire sur l'évolution de la douleur, mais il peut y avoir régression des douleurs sans réponse biologique significative et à l'inverse persistance de douleurs mécaniques (rachidiennes notamment) alors que le traitement est efficace mais les destructions osseuses importantes ;
— sur le bilan biologique : NFS, plaquettes, calcémie, créatinine, bêta-2-microglobuline, évolution du pic à l'électrophorèse des protides et/ou de la protéinurie des 24 heures.

Lorsque l'immunoglobuline monoclonale n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme.

L'évaluation de la réponse au traitement par la TEP-FDG et l'IRM fait l'objet d'études cliniques en cours.

▶ Tous les essais thérapeutiques internationaux se basent sur les critères d'efficacité de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) (tableau 4-XXI).

Tableau 4-XXI **Définition des différents niveaux de réponse thérapeutique dans le myélome.**

Réponse complète *Complete response(CR)*	Immunofixation du sérum et des urines négatives et disparition de tout plasmocytome des tissus mous et moins de 5 p. 100 d'infiltration plasmocytaire au myélogramme
Réponse complète stricte *Stringent complete response (sCR)*	Réponse complète comme décrite ci-dessus associée à un ratio de chaînes légères libres normal et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie ou par immunofluorescence

Tableau 4-XXI (*suite*)

Très bonne réponse partielle (TBRP) *Very good partial response (VGPR)*	Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation, mais non détectable par électrophorèse ou réduction ≥ 90 p. 100 de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines < 100 mg par 24 h
Réponse partielle *Partial response (PR)*	Réduction ≥ 50 p. 100 de l'immunoglobuline monoclonale sérique et réduction ≥ 90 p. 100 de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h – Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 p. 100 de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale – Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 p. 100 de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était ≥ 30 p. 100 – En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 p. 100 est nécessaire, si présents avant traitement
Maladie stable	Ne répond pas aux critères des CR, sCR, VGPR, PR ou PD
Maladie en progression	Augmentation de 25 p. 100 par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants : • immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 0,5 g/100 ml) • immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 h) • pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : – la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/l) – pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être ≥ 10 p. 100) Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mousou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée > 11,5 mg/100 ml) ne pouvant être attribuée à une autre cause

ESPÉRANCE DE VIE

Il est utile de rappeler qu'en l'absence d'auto- ou d'allogreffe, elle était en médiane, dans toutes les statistiques, de 4 ans en cas de réponse au traitement initial, et de 2 ans en cas de non-réponse au traitement initial. Ces chiffres étaient à diviser par deux en cas d'insuffisance rénale organique initiale. L'apport des nouvelles molécules ainsi que les progrès réalisés dans la prise en charge des complications ont permis ces dernières années une amélioration de la survie des patients, en particulier les sujets âgés.

PROBLÈME PARTICULIER : L'AMYLOSE

L'amylose peut compliquer un myélome connu et traité ou être diagnostiquée en même temps que le myélome ou encore être révélatrice de myélome, être la conséquence d'une immunoglobuline monoclonale généralement λ, parfois sous forme d'une chaîne légère isolée mais sans critère de myélome (« amylose primitive »).

Dans tous les cas, sauf si l'amylose est purement cutanée ou neurologique, elle va dominer le pronostic qui est catastrophique en cas d'atteinte cardiaque. L'imagerie cardiaque par échocardiographie et IRM est utilisée pour le diagnostic et l'évaluation pronostique, mais les biomarqueurs cardiaques tels que la troponine I ou T et le peptide natriurétique de type B (BNP), NT-proBNP sont des indicateurs majeurs de l'évaluation de l'atteinte cardiaque et des facteurs pronostiques importants utilisés pour stratifier les patients dans les essais cliniques. La prise en charge de ces patients doit être confiée à des équipes multidisciplinaires entraînées (hématologie + néphrologie notamment). Plusieurs traitements sont maintenant disponibles, incluant des fortes doses de dexaméthasone associées au melphalan, au thalidomide, à l'endoxan et au thalidomide. De nouvelles molécules comme le lénalidomide, le bortézomib ou pomalidomide sont en cours d'évaluation seul ou en association. L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopïétiques n'a pas prouvé sa supériorité à l'association melphalan-dexaméthasone tant en termes de réponse que de survie ou de durée de rémission.

La qualité de la réponse au traitement conditionne la survie.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 355.

LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES

C. Belanger

DÉFINITION

Hémopathie lymphoïde B rare (< 3 p. 100 des leucémies) de diagnostic essentiellement cytologique parfois difficile. L'évolution clinique dominée par le risque infectieux a été transformée par les nouvelles thérapeutiques qui ont été successivement l'interféron α, la pentostatine et surtout la cladribine.

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

Après 50 ans chez un patient présentant :

— une splénomégalie et/ou une pancytopénie ou une neutropénie, voire une thrombopénie isolée ;

— ou à l'occasion une infection révélatrice.

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Examen clinique. Il retrouve le plus souvent une splénomégalie souvent volumineuse, isolée, sans adénopathie, mais il peut être normal.

Hémogramme. Il existe une pancytopénie plus ou moins marquée avec :

— une neutropénie ;

— une anémie normochrome, normocytaire arégénérative (par envahissement ± hémodilution) ;

— une thrombopénie ;

— et surtout, car très particulier à cette affection, une monocytopénie (pas toujours décelée par les appareils automatiques), volontiers profonde et jouant un rôle dans la survenue des complications infectieuses.

La forme leucémique hyperleucocytaire (GB > 10×10^9/l) est rare (< 10 p. 100 des cas) de même que les formes tumorales ganglionnaires.

Sur le frottis de sang, il existe le plus souvent des « tricholeucocytes » en faible nombre :

— lymphocytes de grande taille ;

— avec une chromatine fine et un petit nucléole ;

— un cytoplasme étendu possédant de fines projections cytoplasmatiques donnant un aspect « chevelu ».

Ces tricholeucocytes ne sont le plus souvent pas identifiés comme tels par les appareils électroniques qui les comptent comme des lymphocytes ou des monocytes. La qualité du cytologiste est le meilleur garant de leur identification.

Myélogramme. Le frottis est souvent pauvre, du fait d'une fibrose réticulinique avec des tricholeucocytes en nombre variable, mais souvent peu nombreux.

Biopsie médullaire. Elle confirmerait le diagnostic (elle n'est pas indispensable) en montrant :

— une importante infiltration par les tricholeucocytes ;

— une myélofibrose d'importance variable ;

— l'immunomarquage affirme la nature B de la prolifération : forte expression des immunoglobulines de surface, co-expression du CD20+ CD22+ et du CD11c. Les cellules sont CD5 négatives. Les tricholeucocytes expriment aussi le CD103 (αE intégrine) et le CD25 (récepteur à l'interleukine 2) qui ne sont cependant pas spécifiques de la leucémie à tricholeucocytes ;

— le marqueur DBA44, bien que non spécifique, est retrouvé dans 100 p. 100 des cas ;

— la mutation BRAF V600E (en PCR) semble très spécifique de la leucémie à tricholeucocytes.

L'expression de l'annexine 1 permet de distinguer la leucémie à tricholeucocytes d'hémopathies morphologiquement voisines (lymphome splénique à lymphocytes villeux, tricholeucocytes « variants »).

Un score comparable au score de Matutes de la LLC a été développé pour le diagnostic de la leucémie à tricholeucocytes. Il tient compte de l'expression de quatre marqueurs : CD103, CD11C, CD25 et CD123. Un point est attribué pour une expression positive et 0 point pour une expression négative. Les leucémies à tricholeucocytes ont un score de 3 ou 4 dans la quasi-totalité des cas alors que les formes variantes ou les lymphomes spléniques à lymphocytes villeux ont des scores de 0 ou 1.

COMPLICATIONS

Parfois révélatrices, elles peuvent faire errer le diagnostic.

Infections

- À Gram+ ou Gram– (légionellose).
- À levures dont l'aspergillose.
- À mycobactéries typiques ou atypiques.

Vascularites

- Avec purpura et parfois arthralgies.
- Associées ou non à une hypergammaglobulinémie et/ou une cryoglobulinémie.
- Elles doivent faire rechercher une infection à mycobactérie.

Complications « tumorales »

Elles ne se voient pratiquement plus : ruptures spontanées de la rate, lésions osseuses à type de fractures spontanées du col fémoral…

Résistances aux traitements

Elles semblaient avoir disparu avec les analogues des purines. Avec plus de recul, on commence à rencontrer des patients qui ont sélectionné des cellules résistantes à l'interféron, aux analogues des purines et aux anticorps monoclonaux. Leur pronostic aujourd'hui est très défavorable.

TRAITEMENT

Par ordre historique, ces traitements sont la splénectomie, l'interféron α, les analogues de purines, les anticorps monoclonaux.

Splénectomie

Devenue exceptionnelle, elle permettait une amélioration transitoire de la cytopénie.

Interféron α

L'interféron α (IntronA®, Roféron®) est administré à la dose 3 millions d'unités 3 fois par semaine en sous-cutané pendant 12 mois (évaluation à 6 mois). Les réponses complètes sont rares, mais les réponses sont suffisantes pour mettre à l'abri des complications très fréquentes, voire constantes.

La rechute est fréquente à l'arrêt de l'interféron α, justifiant un traitement d'entretien pour lequel une dose de 1 à 2 millions d'unités par semaine est souvent suffisante.

La tolérance est moyenne surtout en début de traitement : syndrome grippal (bien contrôlé par le paracétamol), asthénie psychique et

sexuelle, hépatotoxicité, dysthyroïdie, justifiant parfois l'arrêt du traitement et ce d'autant qu'il existe des alternatives.

Il n'est plus proposé en première intention qu'aux patients très cytopéniques ou présentant des problèmes infectieux au diagnostic avec un relais secondaire par les analogues des purines ainsi que chez la femme enceinte (situation exceptionnelle…).

Analogues des purines

Les analogues des purines sont le traitement de référence en termes de qualité et de durée de réponse.

• *2-CdA = cladribine* (Leustatine®). Analogue des purines, résistant à l'adénosine désaminase, elle est administrée en cure unique de 0,1 mg/kg/j pendant 7 jours en IV continue (nécessitant initialement l'hospitalisation). La voie sous-cutanée (une injection de 0,14 mg/kg/j pendant 5 jours) est de plus en plus utilisée car elle permet un traitement ambulatoire (Litak®). Le taux de réponse est de 95 p. 100, dont 82 p. 100 de réponses complètes très durables (durée médiane de réponse : 98 mois). Les rechutes sont généralement à nouveau sensibles à la cladribine.

Les effets secondaires sont une myélosuppression précoce et de courte durée (15 jours) parfois responsable de rares accidents infectieux ; une lymphopénie importante et prolongée (CD4-CD8) réversible en plus de 6 mois.

• *Désoxycoformycine = pentostatine* (Nipent®). Analogue des purines, inhibiteur de l'adénosine désaminase, la posologie est de 4 mg/m^2 en une injection IV tous les 15 jours, pendant 4 à 6 mois. La réponse est complète de 50 à 80 p. 100. La survie est estimée à 10 ans de 80 p. 100 environ.

Des effets secondaires peuvent survenir en début de traitement une aggravation transitoire de la leucopénie et à long terme une lymphopénie CD4 réversible en 15 à 18 mois. Ce traitement n'est pratiquement plus jamais utilisé en première intention.

L'immunosuppression induite par les analogues des purines justifie une prophylaxie du *Pneumocystis carinii* et de l'herpès pendant de nombreux mois, ainsi qu'une irradiation préalable des produits transfusés.

Anticorps monoclonaux

C'est essentiellement le rituximab (anti-CD20) qui a été essayé. Il n'existe aucune étude contrôlée. Les seules indications indiscutables sont les formes résistantes et les formes associées à une pathologie myéloïde (myélodysplasie notamment) rendant dangereuse l'utilisation de la Leustatine®. Des résultats encourageants ont aussi été observés avec l'alemtuzumab (anti-CD52).

Évaluation de la réponse thérapeutique

Elle se fait sur l'évaluation de :
— la taille de la rate à l'examen clinique ;
— l'hémogramme ;
— l'infiltration médullaire sur la biopsie médullaire avec immunomarquage spécifique ;
— l'évolution du clone B en PCR sur le sang. L'examen du sang en cytométrie de flux utilisant une combinaison d'anticorps adaptée au profil antigénique du diagnostic permet un suivi d'une extrême sensibilité (< 10^{-4} le plus souvent) de la maladie résiduelle.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 355.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

C. Belanger

DÉFINITION

Syndrome myéloprolifératif prédominant sur les lignées granuleuses et caractérisé par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise clonale, le chromosome Philadelphie (Ph), résultat d'une translocation réciproque t(9;22). Cette translocation conduit à une fusion entre les gènes BCR et ABL. Le produit de ce gène de fusion est une protéine p210 dont l'activité tyrosine kinase dérégulée est nécessaire et suffisante à la leucémogenèse.

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

• Le plus souvent maintenant, à l'occasion d'une anomalie de l'hémogramme demandé de façon systématique.
• Parfois devant une symptomatologie liée à une splénomégalie (pesanteur abdominale, douleur d'infarctus splénique).

• Enfin, plus rarement, à l'occasion d'une complication hémorragique, d'un priapisme ou d'une manifestation en rapport avec une hyperuricémie.

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Examen clinique. La splénomégalie est inconstante, de taille variable, parfois très volumineuse. Il n'y a pas d'adénopathie.

Hémogramme. Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, le plus souvent supérieure à 50×10^9/l avec une myélémie équilibrée (blastes < 5 p. 100), une éosinophilie et une basophilie fréquentes.

Les plaquettes sont souvent augmentées (supérieures à 500×10^9/l).

L'anémie est rare et modérée à la phase initiale.

Caryotype par cytogénétique conventionnelle. Il est effectué sur les cellules médullaires (= susceptibles de se diviser).

Il affirme le diagnostic en mettant en évidence dans plus de 95 p. 100 des cas le chromosome Philadelphie (Ph). La quantification du nombre des métaphases Ph positives est un critère majeur de la réponse au traitement, mais une sensibilité médiocre (1 à 5 p. 100).

Il permet également de détecter les anomalies cytogénétiques additionnelles, témoin d'une évolution clonale dont les plus fréquentes sont la trisomie 8, l'isochromosome 17q, la duplication du chromosome Ph.

Cette technique à l'inconvénient de nécessiter un prélèvement médullaire, d'être lourde et relativement longue (délai moyen de 1 semaine).

Technique de FISH. Elle permet à l'aide de sondes spécifiques la détection de la fusion des gènes BCR et ABL, ainsi qu'une éventuelle duplication du chromosome Ph ou une délétion d'ABL. Cet examen se réalise sur des cellules sanguines en interphase ; cette technique rapide (2 à 3 jours) et plus sensible que la cytogénétique classique (0,5 p. 100 à 1 p. 100) permet de détecter les chromosomes Ph « masqués » non détectés sur le caryotype conventionnel mais ne détecte ni les anomalies portant sur les gènes BCR et ABL, ni les évolutions clonales à l'exception de la duplication du Ph ou les del9q+.

Étude en biologie moléculaire. Elle a l'avantage de pouvoir être réalisée sur un prélèvement sanguin (sur ARN). Deux techniques sont utilisées :

— la RT-PCR (examen qualitatif) qui recherche l'ensemble des transcrits de fusion BCR-ABL, conséquence de la translocation t(9;22), et identifie pour un patient donné, le transcrit en présence (transcrit b2a2, b3a2 selon le point de cassure sur le gène BCR), élément important pour le suivi de la maladie résiduelle. Elle permet

ainsi de confirmer le diagnostic dans les formes à Ph « masqué » ou en cas d'échec du caryotype ;

— la RQ-PCR (examen quantitatif) qui permet la détection du transcrit bcr-abl et sa quantification. Cette technique est devenue une référence pour la prise en charge et le suivi de la maladie résiduelle permettant ainsi d'adapter la thérapeutique chez les patients.

L'expression des résultats est dorénavant standardisée et rendue en pourcentage par rapport à une valeur de départ (calculée dans chaque laboratoire sur une trentaine d'échantillons de LMC au diagnostic et ramenée à 100 p. 100 par un facteur de correction propre à chaque laboratoire).

Ne sont pas nécessaires pour affirmer le diagnostic :

— le myélogramme qui ne confirme que l'hyperplasie myéloïde mais il est indispensable pour quantifier le pourcentage de blastes médullaires ;

— la biopsie médullaire qui peut montrer une myélofibrose.

SCORES PRONOSTIQUES

Un score pronostique peut être déterminé et guider la conduite thérapeutique (tableau 4-XXII). On dispose du score de Sokal (défini à partir de patients traités par chimiothérapie conventionnelle) qui tient compte de l'âge du patient, de la taille de la rate, du taux de plaquettes et de blastes circulants ; le score de Hasford (défini à partir de patients traités par interféron α), plus récent, fait intervenir l'âge, la taille de la rate, les taux de blastes sanguins, d'éosinophiles, de basophiles et de plaquettes.

ÉVOLUTION

• La LMC évolue en trois phases :

— la phase chronique, sur plusieurs années (4-5 ans) ;

— la phase accélérée, sur quelques mois (< 6-8 mois), inconstante ;

— la phase de transformation « aiguë » (souvent appelée « TA »), évolution vers une leucémie aiguë.

• La phase accélérée doit être évoquée devant :

— l'apparition de signes généraux ;

— une hyperleucocytose et une thrombocytose de plus en plus difficiles à contrôler, ou à l'inverse une anémie et/ou une thrombopénie qui ne se corrigent pas malgré les réductions des doses du traitement ;

— une majoration de la basophilie et de la blastose sanguine ;

— une blastose médullaire augmentée, mais inférieure à 30 p. 100.

• La transformation survient soit d'emblée, soit précédée de cette phase accélérée.

Tableau 4-XXII **Scores pronostiques de la leucémie myéloïde chronique : définition et calcul** (*d'après* Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood, 2006 ; *108* : 1809-1820).

Paramètres	Score de Sokal	Score de Hasford
Âge (années)	0,116 × (âge – 43,4)	0,666 si âge = 50
Taille de la rate (cm) sous le bord costal	0,0345 × (rate – 7,51)	0,042 × rate
Nombre de plaquettes (× 10^9/l)	0,188 [(plaquettes : 700)^2 – 0,563]	1,0956 si plaquettes = 1 500
Myéloblastes sanguins (p. 100)	0,0887 (myéloblastes – 2,10)	0,0584 × myéloblastes
Basophiles sanguins	NA	0,20399 si basophiles > 3 p. 100
Éosinophiles sanguins (p. 100)	NA	0,0413 × éosinophiles
Risque relatif	Exponentielle du total	Total × 1 000
– faible	< 0,8	= 780
– intermédiaire	0,8–12	781–1 480
– élevé	> 1,2	> 1 480

- Score de Sokal : défini à partir de patients traités par chimiothérapie conventionnelle.
- Score de Hasford : défini à partir de patients traités par IFN α.
- Ces scores sont calculés avant l'instauration de tout traitement.

Elle se caractérise par un ou plusieurs de ces symptômes :
— une altération de l'état général (amaigrissement, fièvre) ;
— des douleurs osseuses ;
— une majoration de l'anémie et de la thrombopénie ;
— une augmentation de la blastose sanguine.

Elle est affirmée par une blastose médullaire supérieure à 30 p. 100.

Il est important de préciser la lignée en cause, le plus souvent myéloïde (transformation aiguë myéloïde), mais dans un quart des cas environ lymphoïde avec un tableau de LAL, généralement de la lignée B.

Le caryotype peut retrouver des anomalies cytogénétiques supplémentaires.

Le pronostic est très sombre.

TRAITEMENT

La stratégie thérapeutique dans la LMC a été bouleversée par l'introduction de l'imatinib, inhibiteur relativement spécifique de l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL qui permet l'obtention d'une normalisation du caryotype dans plus de 85 p. 100 des cas et une survie globale estimée à 8 ans de 85 p. 100 (étude IRIS) (*voir* p. 422-424).

L'arrivée sur le marché, en première ligne, des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération, le nilotinib et le dasatinib (*voir* p. 424-426), offre d'autres alternatives thérapeutiques.

Deux études de phase 3, à 24 mois de suivi, ont montré que le nilotinib était supérieur à l'imatinib en termes de réponse cytogénétique, moléculaire majeure et complète et de survie sans progression vers une phase accélérée ou aigue. De même, le dasatinib améliore significativement la réponse moléculaire majeure et complète par rapport à à l'imatinib.

Leucémie myéloïde chronique en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Moyens

• **Imatinib** (Glivec®). Il est indiqué chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée et chez qui, une allogreffe n'est pas envisagée, en cas de LMC Ph+, en phase chronique après échec du traitement par l'interféron α ou en phase accélérée ou blastique.

La dose habituellement efficace chez les patients atteints de LMC en phase chronique est de 400 mg/j.

Les fortes doses d'emblée au diagnostic (600 mg et 800 mg/j) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

• **Nilotinib** (Tasigna®). Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée. La posologie est de 600 mg/j à raison de 2 gélules de 150 mg 2 fois par jour, à 12 heures d'intervalle environ, en dehors des repas.

• **Dasatinib** (Sprycel®). Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée. La posologie initiale recommandée est de 100 mg par jour en une prise.

Surveillance

La surveillance recommandée chez les patients traités par imatinib est actuellement :

— hématologique (NFS) toutes les 2 semaines jusqu'à obtention d'une réponse hématologique complète confirmée, puis au minimum tous les 3 mois ;

— cytogénétique (caryotype) à 3 et 6 mois jusqu'à obtention d'une réponse cytogénétique complète confirmée, puis une fois par an ;

— moléculaire (RQ-PCR) tous les 3 mois jusqu'à la confirmation de la réponse moléculaire majeure puis tous les 6 mois.

L'obtention de réponses plus rapides et plus profondes avec les inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération va conduire à évaluer ces différents paramètres (hématologique, cytogénétique et moléculaire) plus précocement.

Critères de réponse

L'évaluation de la réponse au traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase chez les patients en phase chronique est par ordre chronologique, hématologique, cytogénétique et enfin moléculaire.

- **Réponse hématologique** complète :

— plaquettes < 450 × 10^9/l ;

— globules blancs < 10 × 10^9/l sans myélémie et basophiles < 5 p. 100 ;

— absence de splénomégalie.

- **Réponse cytogénétique** :

— complète : Ph+ 0 p. 100 ;

— partielle : Ph+ 1-35 p. 100 ;

— mineure : Ph+ 36-65 p. 100 ;

— minime : Ph+ 66-95 p. 100 ;

— absente : Ph+ > 95 p. 100 ;

— majeure : complète + partielle.

- **Réponse moléculaire** :

— majeure : diminution du taux de transcrit bcr-abl > 3 log ou taux ≤ 0,1 p. 100 par rapport au taux initial ;

— complète : transcrit bcr-abl indétectable en tenant compte de la sensibilité de la technique de PCR du laboratoire.

Stratégies thérapeutiques

Les définitions qualitatives des réponses et les recommandations sur la stratégie thérapeutique en fonction de ces réponses ont été établies par l'*European Leukemia Net* (LEN, 2009) chez les patients en phase chronique traités par imatinib à la dose de 400 mg/j. Ces recommandations vont être bientôt actualisées avec l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase de 2e génération en 1re ligne.

- **Réponse optimale** attendue :

— à 3 mois, une réponse hématologique complète et une réponse cytogénétique au moins mineure ;

— à 6 mois, une réponse cytogénétique au moins partielle ;

— à 12 mois, une réponse cytogénétique complète ;

— une réponse moléculaire majeure à 18 mois, mais cette réponse peut continuer à s'améliorer ultérieurement.

• **Réponse sub-optimale** dans les cas suivants :

— à 3 mois, absence de réponse cytogénétique ;

— à 6 mois, absence de réponse cytogénétique partielle ;

— à 12 mois, une réponse cytogénétique partielle ;

— à 18 mois, absence de réponse moléculaire majeure ;

— et à tout moment, en cas de perte de la réponse moléculaire majeure ou de mutation à faible niveau de résistance.

• **En échec de traitement** dans les cas suivants :

— à 3 mois, absence de réponse hématologique ;

— à 6 mois, absence de réponse cytogénétique ;

— à 12 mois, absence de réponse cytogénétique partielle ;

— à 18 mois, absence de réponse cytogénétique complète ;

— et à tout moment, en cas de perte de la réponse hématologique complète ou de la réponse cytogénétique complète, en cas de mutation à haut niveau de résistance.

• **Vigilance particulière**. Au diagnostic, pour les patients en cas de score de Sokal/Hasford élevé, d'anomalie cytogénétique surajoutée dans les cellules Ph+, en cas d'absence de réponse moléculaire majeure à 12 mois, en cas d'augmentation du transcrit bcr-abl.

• La **stratégie thérapeutique recommandée** chez les patients traités par imatinib à la posologie de 400 mg/j en première ligne est :

— dans les cas de réponses sub-optimales, après s'être assuré de l'observance du traitement et de l'absence d'interaction médicamenteuse pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de l'imatinib, une augmentation de l'imatinib à 600 mg, voire 800 mg par jour est une solution, précédée éventuellement du dosage plasmatique de l'imatinib. Néanmoins, les inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération sont de plus en plus souvent proposés dans cette éventualité. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est discutée dans certains cas ;

— en cas d'échec du traitement par imatinib, le recours aux inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération, le nilotinib et le dasatinib, s'impose. Le choix sera guidé par les comorbidités du patient et le profil de tolérance clinico-biologique des inhibiteurs de tyrosine kinase ainsi que par le type de mutation BCR-ABL éventuellement isolée.

• Avec les inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération en première ligne, l'obtention de réponses plus rapides et plus profondes tant sur plan cytogénétique que moléculaire va conduire à redéfinir les objectifs à atteindre dans le temps avec une exigence sûrement plus importante sur la qualité de la réponse. L'atteinte d'un transcrit indétectable devient d'autant plus importante que les résultats les plus récents de l'essai STIM (STop IMatinib), où l'imatinib a été arrêté chez des patients atteints de LMC en maladie indétectable continue pendant 2 ans minimum, laissent

penser qu'un certain nombre de patients (40 p. 100 de la population évaluée dans cet essai) peuvent être « guéris » de leur maladie par les inhibiteurs de tyrosine kinase, contrairement à ce que l'on pensait jusque-là.

En cours d'évaluation

Les stratégies d'optimisation de la réponse en première ligne sont testées.

L'association imatinib-interféron pégylé (essai SPIRIT) donne des résultats très prometteurs en termes de réponse moléculaur majeure et de réponse moléculaire optimale, la tolérance de l'interféron pégylé restant le principal écueil.

Une évaluation de l'association de nilotinib-interféron pégylé vient de débuter. L'objectif principal est la réponse moléculaire complète à 12 mois

La stratégie d'arrêt du traitement chez les patients en rémission moléculaire complète depuis plus de deux ans commence à être évaluée chez les patients traités par inhibiteur de tyrosine kinase de 2e génération.

Toxicité

• **Imatinib** (Glivec®) (*voir* p. 422). Les effets indésirables les plus fréquents sont les œdèmes superficiels (volontiers péri-orbitaires), les nausées et les vomissements, la diarrhée, des crampes et des douleurs musculo-squelettiques, des éruptions cutanées, une dépigmentation. Ces manifestations sont en général modérées (grade 1-2) et répondent aux traitements symptomatiques.

Les cytopénies sont en général observées en début de traitement et nécessitent de suspendre transitoirement le traitement si les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1 000/mm^3 ou les plaquettes inférieures à 50 000/mm^3.

L'imatinib peut être repris dès que les polynucléaires neutrophiles sont supérieurs à 1 500/mm^3 et les plaquettes supérieures à 75 000 mm^3.

En cas de récidives après arrêt transitoire de l'imatinib, celui-ci doit être repris à dose moindre (300 mg/j).

• **Nilotinib** (Tasigna®) (*voir* p. 426). Les effets indésirables sont en général précoces, modérés, de grade 1 ou 2, et réversibles sous traitement symptomatique simple et des adaptations temporaires de posologie. Sur le plan clinique, les plus fréquents sont le prurit et les éruptions cutanées, les nausées et l'asthénie, et sur le plan biologique, l'hyperlipasémie, l'hyperamylasémie (sans traduction clinique), l'hyperbilirubinémie non conjuguée, la cytolyse hépatique et l'hyperglycémie. Une hypercholestérolémie peut apparaître. Les rétentions hydriques sont très peu observées. La toxicité hématologique est modérée, et survient en général dans

les 3 premiers mois de traitement. Le traitement doit être interrompu si les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1 000/mm^3 et/ou les plaquettes inférieures à 50 000/mm^3. Le nilotinib peut être repris à la même dose dès que les polynucléaires neutrophiles sont supérieurs à 1 000/mm^3 et les plaquettes supérieures à 50 000/mm^3.

En cas de troisième épisode de cytopénie de grade 3, la reprise du nilotinib est recommandée après retour à un grade 2 à posologie réduite (400 mg/j), suivie d'une tentative de réascension.

• **Dasatinib** (Sprycel®) (*voir* p. 425). Les effets indésirables sont en général modérés et réversibles.

Les plus fréquemment observés sont les rétentions hydriques (dont les épanchements pleuraux et péricardiques parfois de survenue tardive), les diarrhées, les céphalées, les rashs cutanés, les douleurs musculo-squelettiques dont la fréquence augmente avec l'âge des patients. Des cas rares d'hypertension artérielle pulmonaire ont été décrits.

La myélosuppression est un événement fréquemment observé en phase chronique particulièrement à la dose de 70 mg × 2/j. Cette fréquence est considérablement réduite à la dose de 100 mg × 1/j.

Le premier épisode de neutropénie et/ou de thrombopénie grade 3/4 (polynucléaires neutrophiles < 1 G/l, plaquettes < 50 G/l) doit conduire à l'arrêt du dasatinib. La récupération d'un taux de neutrophiles supérieur à 1 G/l et de plaquettes supérieur à 100 G/l fait reprendre le traitement à la même dose, cependant si la cytopénie initiale dure plus de 7 jours après l'arrêt, la dose de dasatinib doit être réduite à un palier inférieur (100 mg/j si posologie initiale de 140 mg/j, 80 mg/j si posologie initiale de 100 mg/j).

• Le métabolisme hépatique de ces trois molécules justifie une attention particulière aux traitements concomitants des patients afin de limiter le risque d'interaction médicamenteuse. De même, le risque (faible) d'allongement de l'espace QT des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération nécessite un contrôle de l'ECG et des électrolytes avant la mise en route du traitement et contre indique l'association à des médicaments source d'allongements du QT ou de torsades de pointes.

Résistance

Les résistances primaires sont rares. Le taux de résistance à l'imatinib augmente avec le stade de la maladie : il est de 4 p. 100 environ en phase chronique précoce, de 60 p. 100 en phase accélérée, et de 90 p. 100 dans les phases blastiques.

Le mécanisme de résistance le plus fréquent est la survenue d'une mutation du domaine kinase de bcr-abl. Cependant, toutes les mutations ne confèrent pas le même niveau de résistance clinique : ainsi, si certaines résistantes peuvent être levées par l'augmentation de dose de l'imatinib, d'autres comme la mutation T315I et les mutations

touchant la région P-loop de la tyrosine kinase induisent un très haut niveau de résistance justifiant, dans la plupart des cas, un changement de thérapeutique.

Ainsi, en cas de perte de réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire ou de réponse insuffisante, malgré l'augmentation de dose de l'imatinib, une résistance doit être évoquée et une mutation recherchée.

Les autres mécanismes de résistance possibles sont l'activation d'autres kinases (par exemple, src kinase), en particulier dans les phases blastiques, plus rarement une amplification de la kinase bcr-abl ou une résistance de type MDR.

Autres moyens thérapeutiques

• **Hydroxyurée** (Hydréa®). Elle a une action rapide et peut être utilisée de façon transitoire dans les formes très hyperleucocytaires (globules blancs > 100 000/mm^3). Elle est administrée à 30 mg/kg/j en dose d'attaque, puis adaptée à l'hémogramme. Elle est associée au début du traitement à l'allopurinol + eau de Vichy® (alcalinisation des urines).
• **Allogreffe de moelle**. Elle représente le seul traitement curateur et reste encore pour certains le traitement de référence en première intention chez les patients jeunes ayant des facteurs de mauvais pronostic (scores de Sokal ou de Hasford élevés) et un donneur intrafamilial HLA identique ou non apparenté HLA identique en biologie moléculaire. Dans les autres cas, elle est proposée en deuxième intention. Le recours de plus en plus fréquent aux conditionnements atténués a permis de diminuer la morbidité et la mortalité immédiate.
• **Molécules en cours d'évaluation**. Le **bosutinib**, comparé à l'imatinib en première ligne, n'a pas démontré à 12 mois de supériorité en termes de réponse cytogénétique complète, mais une augmentation significative du taux de réponse moléculaire majeure. Le taux d'effets indésirables, en particulier gastro-intestinaux (diarrhées) est cependant 3 fois plus élevé avec cette molécule. Le **ponatinib** est évalué chez les patients résistant ou intolérant au à l'imatinib et aux inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération avec des résultats très encourageants, en particulier chez les patients porteurs de la mutation T315I. La toxicité pancréatique semble limiter la dose à 45 mg/j.

Leucémie myéloïde chronique en phase accélérée

• L'imatinib (Glivec®) est d'emblée proposé à la dose de 600 mg/j.
• En cas d'échec, des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération – le nilotinib (Tasigna®) 800 mg/j en 2 prises, ou le dasatinib (Sprycel®) 140 mg/j en 1 prise – sont indiqués.
• L'allogreffe de moelle s'impose s'il existe un donneur, mais le risque de rechute est élevé.

Leucémie myéloïde chronique en crise blastique

- Le pronostic est extrêmement réservé.
- L'imatinib (Glivec®) à la dose de 600 mg/j, voire 800 mg, permet des taux de réponse de 50 à 70 p. 100 (y compris des réponses hématologiques complètes et cytogénétiques majeures) et une médiane de survie de 10 mois environ.
- En cas d'acutisation en cours de traitement par imatinib, le dasatinib (Sprycel®) 140 mg/j en 1 prise est indiqué et les molécules comme le ponatinib ou l'homo-harringtonine sont actuellement proposées dans le cadre d'essais cliniques ou d'ATU. Des chimiothérapies de type LAL doivent être associées dans les transformations lymphoblastiques.
- Les chimiothérapies de type LAM sont le plus souvent inefficaces dans les transformations sur le mode myéloblastique. Dans tous les cas, l'allogreffe si possible précédée d'une remise en phase chronique se justifie s'il existe un donneur HLA identique.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 355-356.

MALADIE DE VAQUEZ

C. Belanger

DÉFINITION

Syndrome myéloprolifératif se caractérisant par une prolifération clonale non contrôlée prédominant sur la lignée érythroblastique.

Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé (médiane au diagnostic de 60 ans environ), elle est très rare avant 40 ans. Son incidence annuelle est faible, de 2 à 3 cas pour 100 000 habitants.

Sa pathogénie a été clarifiée et son diagnostic facilité grâce à la mise en évidence il y a quelques années d'une mutation récurrente (Val617Phe) dans le domaine pseudo-kinase de la tyrosine kinase JAK2 chez plus de 90 p. 100 des patients avec une maladie de Vaquez. Cette mutation a pour conséquence une activation constitutive de JAK2

qui est l'étape initiale clé de l'activation des voies de signalisation de l'érythropoïétine, conduisant à une hypersensibilité à l'érythropoïétine des cellules porteuses de la mutation. Cette anomalie n'est cependant pas spécifique de la maladie de Vaquez puisqu'elle est retrouvée dans 50 à 60 p. 100 des cas de thrombocytémies primitives et dans 50 p. 100 des cas de splénomégalies myéloïdes.

DIAGNOSTIC

Diagnostic de polyglobulie

• Les **signes cliniques révélateurs** sont multiples :
— érythrose faciale et des extrémités ;
— altération de l'état général ou un amaigrissement ;
— épigastralgies (+/– ulcère gastroduodénal) ;
— signes d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, paresthésies) ;
— accidents vasculaires par thrombose veineuse ou artérielle ;
— hypertension artérielle ;
— prurit à l'eau (non spécifique mais classique).
• Sur l'**hémogramme**, il existe une augmentation de l'hématocrite :
— supérieure à 60 p. 100 chez l'homme ;
— supérieure à 56 p. 100 chez la femme.
• Dans les formes moins sévères, si l'hématocrite est compris entre 54 et 60 p. 100 chez l'homme et 48 et 56 p. 100 chez la femme, c'est l'étude isotopique de la **masse sanguine** qui affirme la polyglobulie en montrant un volume globulaire dépassant de 25 p. 100 la valeur théorique normale. Le volume plasmatique est souvent un peu augmenté.

Diagnostic de maladie de Vaquez

• Le plus souvent le diagnostic est facile car à la polyglobulie s'associent une hyperleucocytose et une hyperplaquettose, sans syndrome inflammatoire ou une splénomégalie sans autre explication. Dans ces cas, la recherche de mutation JAK2 V617F ne fait qu'apporter une confirmation si elle est retrouvée et sa négativité n'exclut en rien le diagnostic. En revanche, il faut toujours contrôler l'échographie abdominale pour écarter une cause maligne de polyglobulie secondaire (rein, foie plus rarement) susceptible d'expliquer une polyglobulie chez un patient atteint d'autre part d'une thrombocytémie primitive avec ou sans la mutation de JAK2.
• C'est quand la polyglobulie est isolée sur l'hémogramme que la recherche de mutation de JAK2 est utile au diagnostic. Elle a

complètement supplanté la recherche de colonies érythroblastiques spontanées beaucoup plus compliquée à réaliser et moins sensible. Si la polyglobulie est indiscutable et que la recherche de mutation de JAK2 est négative, il faut s'acharner à recherche une cause secondaire. Bien entendu, l'examen clinique écartera rapidement le syndrome cérébelleux toujours évident et la cyanose. Il faut penser au tabagisme, à la prise non signalée d'androgènes, vérifier l'absence d'anomalie par l'échographie abdominale des reins ou du foie. La recherche d'une mutation de l'hémoglobine modifiant la fonction de l'oxygène n'est justifiée que si l'on a la certitude que la polyglobulie n'est pas acquise.

• Divers critères diagnostiques ont été proposés ces dernières années. La classification proposée par Cambell et Green en 2005 est présentée dans le tableau 4-XXIII.

En 2008, l'OMS a proposé d'autres modalités de diagnostic qui sont très critiquables. Elles tiennent compte du taux d'hémoglobine (avec une limite étonnamment basse) plutôt que de l'hématocrite dont l'élévation est le facteur de risque principal chez ces patients, du dosage d'érythropoïétine dont on sait qu'il est peu fiable dans ces zones ou de la biopsie médullaire, examen qui n'est pas particulièrement agréable pour les patients. Surtout, il ne prend absolument pas en compte l'existence d'une hyperleucocytose et d'une hyperplaquettose !

Tableau 4-XXIII **Les critères diagnostiques de la maladie de Vaquez.**

Critères majeurs – **A1** : volume globulaire isotopique > 25 p. 100 du volume globulaire théorique, ou hématocrite ≥ 56 p. 100 chez la femme et ≥ 60 p. 100 chez l'homme – **A2** : élimination d'une polyglobulie secondaire (SaO_2 > 92 p. 100, absence d'élévation du taux d'érythropoïétine sérique) – **A3** : splénomégalie palpable – **A4** : mutation JAK2V617F ou autre anomalie cytogénétique clonale acquise dans les cellules hématopoïétiques (en dehors du réarrangement bcr-abl)
Critères mineurs – B1 : hyperplaquettose > 400 000/mm^3 – B2 : polynucléose neutrophiles > 10 000/mm^3 (< 12 500/mm^3 chez le fumeur) – B3 : splénomégalie radiologique – B4 : colonies érythrocytaires endogènes ou diminution du taux d'érythropoïétine sérique
Diagnostic A1+A2+ autre critère A ou A1+A2 + 2 critères B

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Pseudo-polyglobulie microcytaire

Elle associe une augmentation du nombre des globules rouges avec microcytose mais l'hématocrite reste normal. Si le fer sérique est diminué, il peut s'agir d'une polyglobulie vraie masquée par une carence martiale. Si le fer sérique est normal ou augmenté : il s'agit très semblablement d'une bêta- ou alpha-thalassémie hétérozygote.

Syndrome de Gaisböck

Il doit être évoqué, surtout chez les sujets pléthoriques avec un hématocrite légèrement supérieur à la normale. Le volume globulaire est à la limite supérieure de la normale et le volume plasmatique à la limite inférieure de la normale. Il n'y a ni splénomégalie, ni hyperleucocytose ou hyperplaquettose. Il existe volontiers une hyperuricémie et une hypercholestérolémie. Il s'agit d'un état stable et ne justifiant aucune investigation supplémentaire.

> En fait, le principal diagnostic différentiel est celui de polyglobulie secondaire.

COMPLICATIONS

Complications à court terme

Elles sont parfois révélatrices.

- Thrombose vasculaire, artérielle ou veineuse, liées à l'hyperviscosité (hématocrite > 60 p. 100, ++) et favorisées par la thrombocytose. La survenue de thrombose des veines sus-hépatiques (Budd-Chiari) ou portes peut être révélatrice.
- Hémorragies (rares).
- Liées au syndrome myéloprolifératif : lithiase urinaire ou crise de goutte.

Complications à long terme

- **Myélofibrose** (avec une splénomégalie croissante, une anémie, une érythromyélémie). C'est une complication dont la fréquence augmente avec les années et qui va s'observer chez environ un tiers des patients

généralement après 10 ou 20 ans d'évolution sans histoire (souvent sous Hydréa®). Elle pourrait être favorisée par les saignées au long cours ou un mauvais contrôle de la maladie.

Il n'y a pas actuellement de traitement satisfaisant de cette complication (comme dans la splénomégalie myéloïde primitive) (*voir* p. 262). Il faut cesser le traitement myélosuppresseur qui souvent ne fait qu'aggraver l'anémie.

• **Leucémie aiguë myéloïde** pouvant succéder à la myélofibrose. Elles sont certainement plus fréquentes que dans la population générale mais leur fréquence est plus élevée après certains traitements (^{32}P, alkylants) que d'autres (hydroxyurée, pipobroman) ou quand le traitement peut se limiter aux seules saignées.

TRAITEMENTS

En urgence : les saignées

Elles agissent à court terme en faisant chuter le volume globulaire et secondairement en entraînant une déplétion martiale qu'il faut donc respecter (+++).

Elles sont de 350 ml/saignée, répétées et rapprochées initialement 1 jour sur 2 ou 3 jusqu'à normalisation de l'hématocrite.

Elles sont contre-indiquées si le chiffre de plaquettes est supérieur à 800 000/mm^3 (d'emblée ou secondaire à la carence martiale qu'elles entraînent).

Leur indication en traitement de fond est actuellement discutable car elles contrôlent imparfaitement le risque de thrombose (en particulier en raison de la thrombocytose qu'elles peuvent induire) et favorisent peut être l'évolution vers la myélofibrose.

Traitement de fond

L'objectif est de maintenir un hématocrite inférieur à 45 p. 100 et un chiffre de plaquettes inférieur à 450 000/mm^3.

• L'hydroxyurée (Hydréa®) (*voir* p. 258), gélule à 500 mg :

— *traitement d'attaque*, 1 à 2 gélules par jour (doses faibles chez les sujets âgés) jusqu'à obtention de la rémission (en 1 à 4 mois) avec un hémogramme mensuel pour adapter la posologie ;

— *traitement d'entretien*, 1 à 3 gélules par jour, voire 1 gélule 5 jours sur 7 avec un hémogramme de surveillance tous les 3 mois. Il est fréquent que les doses doivent être progressivement augmentées avec les années.

C'est un traitement généralement très bien toléré, en dehors de complications cutanées : dyskératoses notamment du front, ulcères

nécrotiques des chevilles totalement rebelles aux traitements symptomatiques, qui imposent l'arrêt du traitement et son remplacement par le pipobroman (Vercyte®).

• Le pipobroman (Vercyte®) (*voir* p. 412) comprimé à 25 mg :

— *traitement d'attaque*, 1 à 3 comprimés par jour jusqu'à la rémission (4 mois) avec hémogramme bimensuel de surveillance. Il y a une suspicion que ce médicament soit plus leucémogène que l'Hydréa®. À l'inverse, il pourrait réduire le risque d'évolution vers la splénomégalie myéloïde, mais cela ne repose pas sur une étude bien contrôlée ;

— *traitement d'entretien*, 1 comprimé par jour en moyenne avec hémogramme tous les 2 à 3 mois.

• Le phosphore 32 (^{32}P). Son indication est devenue exceptionnelle (sujet âgé intolérant ou résistant à l'hydroxyurée ou au pipobroman).

• L'interféron α, et en particulier l'interféron pégylé (90 µg/semaine), induit des réponses hématologiques avec une disparition de l'allèle JAK2V617F muté dans certains cas, au prix cependant d'une tolérance moyenne. Il est actuellement évalué dans le cadre d'une étude contrôlée versus hydroxyurée.

• Dans les formes où l'hydroxyurée et le pipobroman sont inefficaces ou sources de complications, le busulfan (Myleran®, ex-Misulban®) peut être efficace, mais il doit être prescrit avec précaution et suivi de façon rapprochée du fait de son hématotoxicité.

• De nouvelles thérapeutiques sont actuellement évaluées :

— les inhibiteurs de JAK2 tels que INCB018424 (ruxolitinib) et CEP-701 (lestaurtinib) ;

— les inhibiteurs d'histones déacétylase (ITF2357 – givinostat).

Traitements adjuvants

• Traitement hypo-uricémiant par allopurinol.
• Traitement anticoagulant en cas de thrombose.
• Traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine 100 mg/j systématique même quand l'hémogramme est normalisé par le traitement.
• Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, hypercholéstérolémie, diabète…).

Indications

Schématiquement, les sujets jeunes (> 60 ans), dont l'état vasculaire est satisfaisant et les plaquettes < 800 000/mm^3, peuvent être traités par saignées seules en concertation avec le patient. En dehors de cette situation, le choix est entre hydroxyurée et pipobroman, aucune étude contrôlée n'ayant apporté d'éléments de choix décisif entre les deux. Le plus

souvent le traitement est débuté par hydroxyurée, le pipobroman étant réservé à un échappement ou à une mauvaise tolérance de l'hydroxyurée.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 356.



SPLÉNOMÉGALIE MYÉLOÏDE (OU MYÉLOFIBROSE AVEC MÉTAPLASIE MYÉLOÏDE)

C. Belanger

DÉFINITION

Syndrome myéloprolifératif caractérisé une fibrose médullaire extensive et évolutive pouvant conduire à l'ostéosclérose associée à une métaplasie myéloïde essentiellement de la rate. Sa présentation clinico-biologique est variable et dépendante du stade apparent d'évolution de la maladie. La splénomégalie myéloïde est aussi une complication de la maladie de Vaquez et de la thrombocytémie primitive, généralement après de nombreuses années d'évolution.

FORME DÉBUTANTE

À l'examen clinique

- Il existe une splénomégalie quasi constante, de taille variable, parfois très volumineuse.
- Une hépatomégalie est possible.
- Les adénopathies sont exceptionnelles.

Sur l'hémogramme

On note :

— une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles fréquente et modérée ($< 50 \times 10^9$/l) avec myélémie (métamyélocyte, myélocyte) et

érythromyélémie caractéristique mais souvent négligée par les laboratoires de ville ;

— l'anémie est fréquente mais rarement sévère au début, volontiers microcytaire (par un mécanisme mal connu et en général non lié à une carence martiale) ;

— le chiffre des plaquettes est variable ;

— sur le frottis, les anomalies de la lignée rouge sont les plus caractéristiques avec des hématies en larme et des érythroblastes témoignant de la myélofibrose.

Explorations médullaires

Le myélogramme est souvent non contributif (aspiration pauvre par myélofibrose) et n'est pas nécessaire, la biopsie médullaire étant justifiée en première intention devant un hémogramme très évocateur.

Elle met en évidence une myélofibrose d'importance variable avec hyperplasie mégacaryocytaire.

Anomalies chromosomiques

La recherche d'un chromosome Philadelphie en cytogénétique ou, mieux, celle du réarrangement bcr-abl en biologie moléculaire sont négatives, écartant une forme atypique de LMC.

Récemment, il a été mis en évidence pour 50 p. 100 des splénomégalies myéloïdes environ, un marqueur moléculaire, une mutation récurrente (Val617Phe) dans le domaine pseudo-kinase de la tyrosine kinase JAK2. Cette tyrosine kinase joue un rôle central dans la transduction du signal de multiples facteurs de croissance. Elle n'est pas spécifique de la splénomégalie myéloïde puisqu'elle est retrouvée dans 90 p. 100 des cas de polyglobulies primitives et 30 à 50 p. 100 des cas de thrombocytémies essentielles. Dans la myélofibrose, cette anomalie est associée à un moins bon pronostic. Par ailleurs, une mutation en 515 du gène MPL (récepteur à la thrombopoïétine) est retrouvée chez 5 p. 100 des patients.

FORME ÉVOLUÉE (en fait souvent observée d'emblée)

Examen clinique

À ce stade, il existe constamment une volumineuse splénomégalie souvent accompagnée d'une hépatomégalie.

Il s'y associe le plus souvent à des degrés variables, une asthénie, des sueurs nocturnes, des poussées fébriles, des douleurs abdomi-

nales, un amaigrissement, des troubles du transit, des œdèmes périphériques.

Examens biologiques

• À l'*hémogramme*, l'insuffisance médullaire associe leucopénie, thrombopénie, anémie (centrale et par hémodilution).
• Sur le *frottis*, une myélémie avec érythromyélémie témoigne de la myélofibrose.
• La *biopsie médullaire* montre à ce stade une myélofibrose importante, généralement avec ostéosclérose.

Complications

• Anémie, le plus souvent par défaut de production médullaire.
• Hémorragies liées à la thrombopénie.
• Transformation aiguë (20 à 30 p. 100 des cas).
• La complication la plus fréquente associe une insuffisance médullaire avec augmentation inexorable du volume splénique, cachexie progressive et volontiers hépatomégalie avec ascite et hypertension portale.

PRONOSTIC ET ÉVOLUTION

La splénomégalie myéloïde est une maladie très hétérogène dont l'espérance de vie peut aller de moins de 5 ans à plusieurs dizaines d'années (mais elle s'observe surtout après 50 ans).

Un score pronostique international a été établi. Il prend en compte l'âge (65 ans), la présence ou non de signes généraux, le taux d'hémoglobine (10 g/dl), le taux de leucocytes (25×10^9/l) et de blastes circulants (1 p. 100). Il permet de classer les patients en quatre groupes de risque (bas, intermédiaire 1 et 2, et élevé) dont la survie est de 135, 95, 48 et 27 mois, et aide ainsi à orienter la stratégie thérapeutique, en particulier chez les sujets jeunes potentiellement candidats à l'allogreffe.

Il a été récemment montré que le score pouvait être réutilisé au cours de l'évaluation et que l'adjonction des résultats du caryotype permettait d'affiner ces statistiques.

TRAITEMENT

• L'abstention est suffisante dans les formes peu symptomatiques.
• Le danazol (Danatrol®) et l'interféron α ont été proposés avec des résultats controversés.

• Certains prônent le busulfan (Myleran®, ex-Misulban®) per os associé ou non aux anabolisants (Nilevar®), avec quelques succès.

L'hydroxyurée (Hydréa®) peut agir sur le chiffre des globules blancs, mais généralement pas sur le volume splénique. Il en est de même du pipobroman (Vercyte®).

L'anagrélide (Xagrid®) est parfois proposé pour réduire la thrombocytose.

La corticothérapie peut être utile sur l'état général en cas d'infarctus splénique à répétition, en cas d'anémie avec une part d'hyperhémolyse.

Le thalidomide (à faible dose et en association avec une corticothérapie à petites doses) ainsi que ses dérivés (lénalidomide, pomalidomide) sont efficaces sur les cytopénies dans 30 à 50 p. 100 des cas.

• Il est essentiellement symptomatique en cas d'insuffisance médullaire :

— avec transfusion en culots globulaires phénotypés en cas d'anémie mal tolérée et en unités plaquettaires en cas de syndrome hémorragique ;

— une chélation du fer par la déféroxamine ou déférasirox est justifiée pour limiter la surcharge en fer secondaire aux transfusions répétées en cas d'élévation de la férritinémie > 1 000 ng/ml.

• Les érythropoïétines recombinantes sont efficaces sur l'anémie dans 50 p. 100 des cas surtout si l'érythropoïétine sérique est inférieure à 125 mUI/ml, mais peuvent entraîner une majoration du volume splénique.

• La splénectomie peut être proposée dans les formes évoluées avec insuffisance médullaire, volumineuse splénomégalie et inefficacité transfusionnelle. Son effet est transitoire. Elle est dangereuse en l'absence de thrombopénie franche ou s'il existe une hyperleucocytose (risque de thrombose par hyperplaquettose ou hyperleucocytose non contrôlables).

• La radiothérapie splénique peut soulager transitoirement le patient en cas de volumineuse splénomégalie douloureuse, mais elle ne doit être envisagée qu'à petites doses et en l'absence d'hypertension portale. Elle est généralement responsable d'une aggravation des cytopénies et son efficacité est transitoire.

• Les inhibiteurs de JAK2 sont actuellement développés. Le ruxolitinib est un inhibiteur de JAK1 et 2 qui a fait la preuve de son efficacité chez des patients avec myélofibroses primitives ou secondaires JAK2 mutés ou non, à un stade avancé, en réduisant de façon durable la splénomégalie et les signes généraux (fatigue, sueurs nocturnes, amaigrissement, prurit) et en prolongeant la survie des patients. Une AMM a été obtenue aux États-Unis et son enregistrement en Europe est en cours. D'autres sont à l'étude.

• L'allogreffe est le seul traitement curateur. Elle est proposée chez les patients de moins de 65 ans présentant un score pronostique intermédiaire ou élevé après un conditionnement myéloablatif ou atténué.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 356.

THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

C. Belanger

DÉFINITION

Syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée plaquettaire, se caractérisant par une hyperplaquettose chronique.

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

Elle s'observe à tout âge.

Découverte d'une thrombocytose isolée persistante supérieure à 450 × 10^9/l (est le plus souvent supérieure à 500 × 10^9/l) à l'occasion d'un bilan systématique le plus souvent, ou d'une complication révélatrice (hémorragie, thrombose artérielle ou veineuse, syndrome d'érythromélalgie).

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

- La thrombocytémie essentielle est un diagnostic d'exclusion.
- Il faut écarter les causes de thrombocytose réactionnelle à :
  - — une splénectomie ou une asplénie fonctionnelle (recherche de corps de Jolly) ;
  - — un syndrome inflammatoire aigu ou chronique ;
  - — une hémorragie aiguë, une hémolyse chronique ;
  - — une carence martiale.

Une mutation (Val617Phe) dans le domaine pseudo-kinase de la tyrosine kinase JAK2 est retrouvée chez 50 à 60 p. 100 des patients environ. Cette anomalie n'est pas spécifique des thrombocytémies essentielles puisqu'elle est retrouvée aussi dans 90 p. 100 des cas de polyglobulies primitives et 50 p. 100 des cas de splénomégalies myéloïdes. Toutefois, devant une hyperplaquettose isolée, sa mise en évidence conforte le diagnostic. Sa signification pronostique n'est actuellement pas claire.

En son absence et en l'absence de thrombocytose réactionnelle, il faut écarter les autres syndromes myéloprolifératifs, surtout une forme atypique de LMC, observée essentiellement chez la femme jeune, en recherchant le transcrit bcr-abl en biologie moléculaire ou le chromosome Ph en cytogénétique médullaire. En fait, ces formes thrombocytémiques de LMC s'accompagnent toujours d'un excès sanguin d'éosinophiles et/ou de basophiles que l'on n'observera pas dans les thrombocytémies primitives Ph–, où en revanche une polynucléose neutrophile modérée sans myélémie est fréquente.

• La splénomégalie est inconstante (< 50 p. 100).

• La biopsie médullaire n'est pas indispensable au diagnostic ni au traitement. Lorsqu'elle est faite, elle retrouve une hyperplasie prédominante sur la lignée mégacaryocytaire et peut montrer une myélofibrose plus ou moins nette.

COMPLICATIONS

Elles sont parfois révélatrices :

— hémorragie par thrombopathie (allongement du temps de saignement rare) ;

— thrombose artérielle ou veineuse ;

— érythromélalgies (douleurs et rougeurs des extrémités des pieds et des mains, souvent calmées par l'aspirine).

Tardivement, l'évolution peut se faire vers :

— une polyglobulie vraie ;

— une myélofibrose ;

— une leucémie aiguë (éventuellement favorisée par la chimiothérapie).

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

• Thrombocytoses réactionnelles (*voir* p. 101).

• Thrombocytoses accompagnant d'autres syndromes myéloprolifératifs.

• Leucémie myéloïque chronique :

— tableau hématologique en général évocateur avec hyperleucocytose et myélémie ;

— présence d'un chromosome Philadelphie (Ph1) et ou d'un transcrit bcr-abl en PCR et absence de mutation V617F de JAK2.

• La maladie de Vaquez masquée par une carence martiale : le traitement de la carence martiale démasque la polyglobulie.

• Splénomégalie myéloïde : importante splénomégalie ; frottis sanguin évocateur de myélofibrose retrouvée à la biopsie médullaire.

TRAITEMENT

Le choix thérapeutique est guidé par les facteurs de risque que sont l'âge et les antécédents de thromboses.

Pour les patients à faible risque (< 60 ans, sans antécédent de thrombose, non fumeurs, non obèses et sans dyslipidémie) et si les plaquettes sont inférieures à 1 500 × 10^9/l, un traitement antiagrégant par aspirine à faibles doses, 100 mg/j est systématique. En cas de contre-indication, on peut utiliser le clopidogrel (Plavix®). L'aspirine est contre-indiquée en cas d'antécédents hémorragiques ou si le taux de plaquettes est supérieur à 1,5 million.

Pour les patients à risque, un traitement cytoréducteur doit être associé à l'aspirine faible dose :

— l'hydroxyurée (Hydréa®) 1 à 2 gélules par jour à adapter à l'hémogramme est en général le traitement de première intention, de préférence au pipobroman (Vercyte®) aux mêmes doses ;

— l'anagrélide (Xagrid®) agit spécifiquement sur la différenciation terminale des mégacaryocytes. Il est envisagé chez les sujets jeunes et en deuxième ligne en cas d'échec ou d'intolérance à l'hydroxyurée ;

— l'interféron α, et en particulier l'interféron pégylé (90 µg/semaine), induit des réponses hématologiques avec une diminution, voire une disparition de l'allèle JAK2V617F muté dans certains cas, au prix cependant d'une tolérance moyenne. Il est actuellement évalué dans le cadre d'une étude contrôlée versus hydroxyurée.

De nouvelles thérapeutiques sont actuellement évaluées :

— les inhibiteurs de JAK2 tels que INCB018424 (ruxolitinib) et CEP-701 (lestaurtinib) ;

— les inhibiteurs d'histones déacétylases.

La maladie n'étant pas exceptionnelle chez la femme jeune, la conduite à tenir en vue d'une grossesse ou en cas de grossesse pose de difficiles problèmes, du fait des risques de complications maternelles (surtout post-partum) ou fœtales (risques d'interruption prématurée de la grossesse, de retard de croissance in utero). Une prise en charge mixte spécialisée hospitalière hématologique et obstétricale est hautement justifiée. L'interféron α est sans doute la thérapeutique qui peut faire baisser le chiffre des plaquettes avec le moins de risque pour l'enfant à naître.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 356.

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

F. Dreyfus

DÉFINITION

Il s'agit d'un groupe de syndromes extrêmement hétérogènes caractérisés par une ou plusieurs cytopénies diversement associées dus à une insuffisance de production médullaire qualitative, et qui résultent d'anomalies de la cellule souche hématopoïétique.

ÉTIOLOGIE

Il s'agit d'une pathologie hématologique fréquente et d'incidence croissante avec l'âge à partir de 60 ans. La fréquence estimée est de 3 à 5 p. 100 de l'ensemble des pathologies hématologiques. La fréquence est de 7 cas pour 100 000 habitants et par an à partir de 70 ans. Son incidence à partir de l'âge de 80 ans est de 70/100 000 habitants par an

La réalisation d'hémogrammes systématiques, le vieillissement de la population et l'utilisation de substances potentiellement toxiques pour la moelle font que cette fréquence va augmenter lors des prochaines années.

Seuls 20 p. 100 des syndromes myélodysplasiques ont une étiologie retrouvée. La plupart des syndromes myélodysplasiques secondaires sont de type AREB et ils évoluent souvent vers une leucémie aiguë myéloïde.

Antimitotiques

Agents alkylants

Le risque leucémogène est surtout le fait des agents alkylants, essentiellement les moutardes azotées, le chlorambucil, le cyclophosphamide, le melphalan et les nitroso-urées. Il dépend de la dose et de la fréquence d'utilisation. Tous les agents alkylants n'ont pas le même potentiel oncogénique : le melphalan et les moutardes azotées ont un potentiel élevé, à l'inverse du cyclophosphamide.

Le risque leucémique dépend aussi du terrain et de la pathologie sous-jacente. Il est par exemple plus important dans le myélome que dans la leucémie lymphoïde chronique, alors même que ces affections sont toutes deux traitées par des alkylants au long cours. Il augmente avec l'âge au moment du traitement.

L'incidence des syndromes myélodysplasiques et les leucémies secondaires aux traitements alkylants varie avec le délai écoulé depuis la fin de la chimiothérapie : elle passe par un maximum entre 5 et 8 ans, mais devient très faible après 10 ans.

Inhibiteurs de topoisomérase II

Ils donnent classiquement des leucémies aiguës myéloïdes de type M4 ou M5 sans phase prodromique de type myélodysplasique, mais des syndromes myélodysplasiques associés à des anomalies de type 11q23 sont maintenant rapportés.

Antimétabolites

Les antimétabolites ne sont en règle générale pas responsables de syndromes myélodysplasiques. En revanche, l'utilisation de deux ou trois antimétaboliques de façon successive entraîne une augmentation du risque de syndromes myélodysplasiques. Ces formes sont souvent de très mauvais pronostic et fréquemment associées à des mutations de la p53 avec la perte du bras court du chromosome 17.

Analogues des purines

Fludarabine et 2-chlorodésoxyadénosine peuvent induire des anomalies médullaires de type syndrome myélodysplasique, associées à des anomalies caryotypiques. En revanche, l'utilisation d'analogues des purines associés à des alkylants augmente de façon significative l'incidence des syndromes myélodysplasiques allant jusqu'à 16 p. 100 des cas dans certaines séries.

Hydroxyurée et piprobroman

Ces deux médicaments sont très utilisés dans le traitement de fond des syndromes myéloprolifératifs en dehors de la LMC et notamment de la maladie de Vaquez et de la thrombocytémie primitive. Il semble que l'hydroxyurée utilisée seule ne soit pas responsable de syndrome myélodysplasique. La question reste ouverte pour le piprobroman.

Syndromes myélodysplasiques post-autogreffe

Les syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires au décours des autogreffes de moelle sont considérés comme la résultante

de l'accumulation des traitements préalables, avec pour certaines séries une incidence de 15 p. 100 à 10 ans.

Toxiques

Le benzène et ses dérivés entraînent un risque accru bien démontré de syndromes myélodysplasiques. Les anomalies hématologiques surviennent entre 8 et 10 ans après l'exposition et s'accompagnent de pertes de matériel sur les chromosomes 5 et 7.

Les enquêtes cas-témoins soulignent l'importance possible d'autres facteurs comme certains hydrocarbures, les solvants et les pesticides, les laques ou le tabac. Mais il est difficile d'exclure la possibilité d'un rôle des traces de benzène présentes dans les hydrocarbures.

Radiations ionisantes

La radiothérapie est aussi rendue responsable de l'incidence plus élevée de leucémies secondaires au cours des lymphomes non hodgkiniens, des spondylarthrites ankylosantes irradiées et du cancer du col traité par curiethérapie.

Aplasies médullaires

Il existe une association non fortuite entre aplasie médullaire d'une part, syndromes myélodysplasiques et leucémie secondaire d'autre part, observée essentiellement chez les patients ayant répondu à un traitement immunosuppresseur ou traités par des facteurs de croissances granulocytaires au long cours.

Pathologies constitutionnelles

Un certain nombre d'affections congénitales à expression initiale hématologique ou non peuvent évoluer vers une myélodysplasie ou vers une leucémie secondaire : trisomies 8 ou 21, maladie de Fanconi, dyskératose congénitale, agranulocytose congénitale (maladie de Kostman), neurofibromatose de type 1, syndrome de Noonan, cytopathies mitochondriales. Il existe aussi des formes familiales de syndrome myélodysplasique.

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Dans la grande majorité des cas (90 p. 100), les signes révélateurs sont dus à l'anémie. Dans 10 p. 100 des cas, il peut s'agir soit d'ac-

cident hémorragique en rapport avec une thrombopénie profonde, soit d'un problème infectieux lié à la neutropénie. Il est à noter que chez plus de 50 p. 100 des cas des patients, l'anémie est associée à une thrombopénie et/ou à une neutropénie.

EXAMEN CLINIQUE

Il est généralement normal ou en rapport avec l'insuffisance médullaire : pâleur cutanéomuqueuse due à l'anémie, purpura des membres inférieurs, et présence de bulles hémorragiques au niveau de la cavité buccale, en rapport avec une thrombopénie. Une splénomégalie est exceptionnelle, sauf dans le cas des anémies réfractaires sidéroblastiques ou de la leucémie myélomonocytaire chronique ou tardivement dans l'évolution ; elle est souvent associée à un tableau de « transformation ».

BIOLOGIE

Hémogramme

L'anémie est normocytaire ou le plus souvent macrocytaire normochrome. Des formes très rares microcytaires s'expliquent par une délétion acquise du gène ATRX responsable d'une « α-thalassémie » acquise. Le chiffre des réticulocytes est généralement bas, exceptionnellement élevé. Sur le frottis, on trouve habituellement une macrocytose, parfois des hématies à ponctuations basophiles.

Dans 60 p. 100 des cas, il existe une neutropénie avec parallèlement une baisse de monocytes. Dans les leucémies myélomonocytaires chroniques (syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif dans la classification de l'OMS), le chiffre de leucocytes peut être augmenté avec par définition, un nombre de monocytes supérieur à 1 000/mm^3. Les polynucléaires neutrophiles sont souvent anormaux à noyau bilobé avec un aspect dit de pseudo Pelger-Huet, parfois des anomalies des grains (polynucléaires neutrophiles dégranulés).

La thrombopénie est observée dans 60 p. 100 des cas. Exceptionnellement, il existe une hyperplaquettose qui correspond, le plus souvent, à des caryotypes particuliers ou à des anémies sidéroblastiques associées à une thrombocytose (ARS-t de la classification de l'OMS).

Examen de la moelle osseuse

Le myélogramme est fondamental puisqu'il va permettre de poser le diagnostic. Les constatations cytologiques associent :

— une moelle de cellularité normale ou augmentée, rarement diminuée ;
— des anomalies morphologiques touchant une ou plusieurs lignées, témoignant de la dysmyélopoïèse, élément essentiel du diagnostic positif (dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse) ;
— un pourcentage de blastes variable.

On décrit aussi plus rarement des anomalies de la lignée éosinophile et de la lignée basophile.

La quantification du degré de la dysmyélopoïèse est difficile. On considère qu'il faut au moins 10 p. 100 de cellules dystrophiques dans chacune des lignées pour parler de dysmyélopoïèse.

Enfin, la ponction permet de faire une coloration de Perls à la recherche des sidéroblastes en couronne (cellules érythroïdes contenant de nombreux grains de fer disposés en anneau autour du noyau).

Autres anomalies biologiques

À côté de ces anomalies caractéristiques du sang et de la moelle, peuvent exister d'autres anomalies biologiques :
— des stigmates d'hémolyse généralement dus à une hémolyse intramédullaire ou exceptionnellement périphérique, soit corpusculaire, sans doute dû à des anomalies acquises de la membrane ou des enzymes érythrocytaires, soit extracorpusculaire avec parfois un test de Coombs direct positif ;
— des anomalies de l'électrophorèse de l'hémoglobine avec une augmentation de l'hémoglobine F ;
— une perte d'antigène de groupes sanguins, expliquant parfois les difficultés de groupage ;
— des anomalies fonctionnelles des plaquettes (thrombopathie) qui peuvent entraîner une augmentation du temps de saignement ou occlusion plaquettaire, alors que le chiffre de plaquettes est strictement normal ;
— une surcharge martiale résultant d'une hyperabsorption digestive du fer ou d'une hémolyse intramédullaire (anémie sidéroblastique surtout, et ce, avant toute transfusion) ;
— une augmentation de l'acide urique témoignant de l'hypercatabolisme cellulaire.

▶ Dans la grande majorité des cas, l'hémogramme associé à l'examen de la moelle permet de poser le diagnostic. Parfois, le diagnostic est plus difficile, moelle fibreuse rendant difficile l'interprétation de myélogramme, cytopénie isolée sans signe de dysmyélopoïèse à la ponction sternale, pathologie inflammatoire ou carentielle pouvant à l'inverse donner un aspect de dysérythropoïèse.

Dans *tous les cas difficiles*, d'autres examens doivent être demandés pour porter le diagnostic de myélodysplasie. Ce sont :

— la biopsie médullaire (qui, pour certains, doit être réalisée de façon systématique). Elle peut mettre en évidence une myélofibrose, une anomalie des répartitions des lignées avec une hyperplasie d'une lignée par rapport à une autre, et surtout elle peut montrer des foyers de cellules immatures type ALIP (localisation anormale de précurseurs immatures), qui ont une valeur pronostique importante. Enfin, elle permet de réaliser un immunomarquage qui peut donner des renseignements diagnostique, pronostique et éventuellement guider la thérapeutique ;

— le caryotype est anormal dans 50 p. 100 des syndromes myélodysplasiques primitifs et dans 70 à 80 p. 100 des cas de syndromes myélodysplasiques secondaires, anormal. Il témoigne d'une anomalie clonale de l'hématopoïèse. Dans la grande majorité des cas, les anomalies observées sont des pertes de matériel chromosomique. Cette atteinte peut être hétérogène faisant coexister une hématopoïèse normale et une hématopoïèse pathologique. Les anomalies les plus fréquentes sont les anomalies du chromosome 5 (perte totale ou délétion partielle du bras long), des anomalies du chromosome 7 (perte totale ou anomalie du bras court), ou délétion du bras long du chromosome 20. D'autres anomalies peuvent être observées comme la présence de chromosomes en anneau ou des anomalies plus complexes associant plusieurs pertes de matériel chromosomique sur différents chromosomes. Les translocations sont exceptionnelles, citons la translocation parfois associée à la leucémie myélomonocytaire chronique qui est une translocation t(2;5)(q33;p13). La présence d'anomalies cytogénétiques et/ou la présence d'une cytogénétique anormale et d'une cytogénétique normale ont toutes deux une valeur pronostique ▶▶ en termes de survie. **La réalisation d'un caryotype est donc indispensable** ;

— la cytométrie en flux qui permet un immunomarquage des cellules granuleuses et mégacaryocytaires mettant en évidence des anomalies de formes, anomalies cytoplasmiques (disparition des granulations) surtout expression anormale de marqueurs membranaires ;

— la culture de progéniteurs hématopoïétiques. Dans la grande majorité des cas de myélodysplasie, il existe une anomalie de comportement in vitro des progéniteurs hématopoïétiques d'origine érythroïde ou granuleuse, même en présence du facteur de croissance spécifique de la lignée. Les anomalies des précurseurs érythroïdes (BFU-E, CFU-E) sont utilisées par certains comme un élément diagnostique important. Pour les précurseurs granuleux, des anomalies de nombre et de taille, des colonies ont été rapportées. Les anomalies sont moins souvent observées que pour la lignée érythroïde. Pour certains, ces anomalies ont une valeur prédictive du risque de transformation

leucémique. Ces anomalies de culture de progéniteurs granuleux et érythroïdes peuvent exister alors que les lignées rouges ou granuleuses sont normales quantitativement dans le sang et dans la moelle. Ces techniques sont réservées actuellement à un petit nombre de laboratoires et leur intérêt pratique reste incertain.

CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

La classification « historique » est la classification cytologique adoptée à l'initiative d'équipes françaises, américaines et anglaises : la classification FAB. Elle permet de comparer les différentes thérapeutiques dans différents sous-types de syndromes myélodysplasiques. Elle distingue cinq catégories :

— les anémies réfractaires sidéroblastiques avec hyperplasie érythroblastique, dysérythopoïèse, sidéroblastes en couronne en nombre supérieur ou égal à 15 p. 100, blastes inférieurs à 5 p. 100. On peut distinguer l'anémie sidéroblastique pure (*Pure Sideroblastic Anemia*, PSA) qui ne touche en apparence que la lignée érythroblastique, avec une moelle très érythroblastique et importante dysérythropoïèse, blastes < 5 p. 100, sidéroblastes en couronne > 15 p. 100 ; l'anémie sidéroblastique associée à une dysgranulopoïèse et une dysmégacaryopoïèse (*Refractory Anemia with Ring Sideroblast* [RARS ou ASIA]) décrivant le même aspect que la précédente mais associée a des anomalies des progéniteurs granuleux et ou plaquettaires. Le pronostic en termes de survie est plus mauvais, car le risque de transformation vers une leucémie aiguë est plus important que dans l'anémie sidéroblastique pure ;

— les anémies réfractaires. Elles ont les mêmes caractéristiques, mais le chiffre des sidéroblastes en couronne est inférieur à 15 p. 100. La dysérythropoïèse est soit isolée, soit associée à des anomalies des lignées plaquettaires ou granuleuses. La présence des anomalies des autres lignées, a un caractère pronostique péjoratif ;

— les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB). Il existe une dysmyélopoïèse touchant généralement deux à trois lignées, mais avec des blastes médullaires entre 5 et 20 p. 100 ;

— les « anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation » (AREB-t). Elles étaient définies par un taux de blastes supérieur à 20 p. 100 et inférieur à 30 p. 100 ;

— la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), avec une monocytose sanguine supérieure à 1×10^9/l, associée ou non avec une hyperleucocytose et dans la moelle un aspect de type AREB.

Cette classification permet d'estimer un pronostic en termes de survie et un pourcentage de transformation leucémique de façon relativement fiable (tableau 4-XXIV).

La classification de l'OMS plus récente est dérivée de la classification FAB, mais elle est plus précise et intègre des données autres que purement cytologiques. Elle distingue :

— les cytopénies réfractaires où les anomalies touchent uniquement la lignée rouge neutropénie ou thrombopénie ;

— les anémies réfractaires sidéroblastiques où le pourcentage de sidéroblastes est supérieur à 15 p. 100 ;

— les cytopénies réfractaires avec dysplasie des autres lignées, qui ont un pronostic plus péjoratif que celui des anémies réfractaires simples avec ou sans sidéroblastes en couronnes ;

— les AREB (< 10 p. 100 : de type I, > 10 p. 100 : de type II) ;

— le syndrome 5q– caractérisé par une délétion partielle du bras long du chromosome 5. Il présente les particularités suivantes : il existe une splénomégalie dans 20 p. 100 des cas ; la numération montre une anémie macrocytaire et souvent une hyperplaquettose pouvant s'élever jusqu'à $2 \times 10^6/mm^3$, tandis que les granuleux sont

Tableau 4-XXIV **Score pronostique de l'*International Prognostic Scoring System T* (IPSS) dans les syndromes myélodysplasiques.**

Score	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2****
Blastes médullaires (p. 100)	< 5	5-10		11-20	21-30
Caryotype*	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	–	–
Cytopénies	0/1	2/3	–	–	–

Groupe pronostique (score)	**Survie médiane (ans)**	**Délai médian avant 25 p. 100 de TA*** (ans)**
Risque faible (0)	5,7	9,4
Risque intermédiaire 1 (0,5-1)	3,5	3,3
Risque intermédiaire 2 (1,5-2)	1,2	1,1
Risque élevé (> 2)	0,4	0,2

* Favorable : del(5q), del(20q), –Y, normal ; défavorable : anomalies complexes (au moins trois anomalies) ou anomalie du chromosome 7 ; intermédiaire : autres anomalies.
** Dans la classification OMS, les scores 2 sont classés comme leucémie aiguë.
*** Délai médian au bout duquel 25 p. 100 des patients de ce groupe sont en transformation aiguë (TA).

en nombre normal ou légèrement diminué ; la moelle est riche avec des signes de dysmyélopoïèse. La lignée rouge est diminuée, voire quasi absente : une érythroblastopénie (pourcentage d'érythroblastes médullaires < 5 p. 100) est observée dans la moitié des cas environ. Le diagnostic est évoqué cytologiquement sur la morphologie des mégacaryocytes, au noyau monolobé et excentré très caractéristique. L'évolution est particulièrement lente ;

— les myélodysplasies inclassables qui incluent les syndromes myélodysplasiques avec myélofibrose et les cytopénies avec moins de 10 p. 100 de dystrophie ou des anomalies cytogénétiques classiquement retrouvées dans un syndrome myélodysplasique, mais qui s'accompagnent de moins de 10 p. 100 de dysplasie.

Les AREB-t (> 20 p. 100) sont maintenant classées dans les leucémies aiguës avec dysplasie. Les leucémies myélomonocytaires chroniques sont considérées comme des entités à part et incluses dans le groupe des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs avec les leucémies myélomonocytaires juvéniles et des leucémies myéloïdes atypiques.

FACTEURS PRONOSTIQUES

De nombreuses classifications pronostiques, outre celle du FAB, ont été utilisées pour essayer de préciser au mieux les facteurs pronostiques des syndromes myélodysplasiques. Dans la grande majorité des cas, ces classifications tiennent compte de l'insuffisance médullaire et du nombre de blastes. D'autres plus récentes utilisent les deux premiers facteurs cités et la cytogénétique, qui est un facteur de pronostic indépendant en termes de survie et de transformations. C'est la base de la classification internationale IPSS (*voir* tableau 4-XXIV).

D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés. Le caractère secondaire de la myélodysplasie est particulièrement péjoratif, ainsi que la présence de comorbidités, le taux de LDH, des marqueurs moléculaires comme des mutations du gène RAS ou la perte d'anti-oncogène (p53). Ces éléments ne sont pas utilisés en pratique courante. C'est l'index international qui est actuellement utilisé pour discuter des options thérapeutiques chez ces patients.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se pose essentiellement pour les dysérythropoïèses isolées. On éliminera facilement une carence en vitamine B_{12} ou en folates. En effet, certaines anémies réfractaires peuvent avoir un aspect mégaloblastique au niveau des érythroblastes de la moelle, mais l'aspect typique des

granuleux ou au contraire les anomalies non mégaloblastiques associées permettent le diagnostic.

Divers médicaments peuvent être responsables de dysérythropoïèses (isoniazide [INH], chloramphénicol, pyrazinamide, dapsone) et bien entendu la majorité des chimiothérapies antinéoplasiques, mais le contexte clinique aidera à faire le diagnostic.

Au cours des carences en fer, des maladies inflammatoires ou infectieuses, la moelle peut avoir un aspect prêtant à confusion avec une anémie réfractaire, mais dans ces circonstances il n'y a guère d'indication au myélogramme, les anomalies régressent avec le traitement adapté et les cytologistes compétents les reconnaissent aisément.

Les intoxications par le plomb et par l'alcoolisme peuvent parfois donner un aspect médullaire proche.

Le problème le plus difficile est posé par les patients qui sont sous un traitement connu pour donner une dysmyélopoïèse (alkylants, Imurel®) et chez lesquels l'accentuation d'une cytopénie fait discuter une simple toxicité ou l'apparition d'un syndrome myélodysplasique vrai. L'arrêt du traitement incriminé et la surveillance évolutive permettent de trancher.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Anémie

Il s'agit d'une maladie chronique où les espoirs de guérison sont limités à certains sujets jeunes. Pour les sujets âgés, tant que la cytopénie n'est pas symptomatique, aucun traitement ne s'impose, seule la surveillance de la numération est justifiée. Quand l'anémie devient symptomatique ou lorsqu'elle devient inférieure à 9 g, les transfusions s'imposent. Il s'agira de globules rouges phénotypés pour diminuer le risque d'allo-immunisation. Ces transfusions doivent être régulières et suffisantes pour maintenir un taux hémoglobine supérieur à 9 g/dl et surtout la qualité de vie du patient. Le rythme transfusionnel est un élément pronostique important. La vaccination contre l'hépatite B est justifiée. La prévention des conséquences cliniques de la surcharge martiale par les chélateurs du fer (Desféral®, Ferripox®, Exjade®) (*voir* p. 398-401) est justifiée quand l'espérance de vie est a priori prolongée (intérêt de l'IPSS).

Thrombopénie

Dans la majorité des cas, la thrombopénie ne devient symptomatique qu'en dessous de 10×10^9/l. Les transfusions doivent être réservées aux patients qui présentent des manifestations hémorragiques. Le

danazol (Danatrol®) à la dose de 600 mg/j ou 800 mg/j permet dans 25 à 30 p. 100 des cas une augmentation significative du nombre de plaquettes. Il est à noter que cette amélioration est essentiellement observée dans les anémies réfractaires et dans les anémies réfractaires sidéroblastiques. Des facteurs de croissance plaquettaires sont utilisés. Toutefois, il existe un risque accru de transformation leucémique. Les facteurs de croissances plaquettaires dans les syndromes myélodysplasiques sont en cours d'évaluation dans le cadre de protocoles.

Neutropénie

Les complications infectieuses n'apparaissent habituellement que pour un chiffre de polynucléaires inférieures à 0,5/l. Mais, chez un certain nombre de patients, les complications infectieuses à répétition peuvent survenir pour des chiffres plus élevés en raison d'anomalies des fonctions des polynucléaires. Dans tous les cas, une prévention des infections doit être réalisée (traitement des portes d'entrée éventuelles, soins dentaires, hygiène de vie). En cas d'infection, une antibiothérapie agissant sur les germes Gram négatif sera instituée.

TRAITEMENTS À VISÉE CURATIVE

Après de nombreuses années sans traitements autres que symptomatiques, diverses thérapeutiques ont pu être essayées dans les syndromes myélodysplasiques, certaines avec des succès au moins transitoires. Leurs indications varient selon les catégories pronostiques.

Syndromes myélodysplasiques à faible risque

Facteurs de croissance

Le G-CSF augmente le chiffre des neutrophiles dans plus de 95 p. 100 des cas, mais il a peu, ou pas d'effets sur les autres lignées. Outre leurs coûts, ces facteurs de croissance ont un certain nombre d'effets secondaires. Dans les seules études contrôlées, réalisées avec le G-CSF, il n'y a aucune augmentation de la durée de survie des patients traités. Leur utilisation en monothérapie dans les myélodysplasies est donc extrêmement décevante. Ils sont aussi probablement responsables de transformation leucémique associée à une monosomie 7.

L'érythropoïétine recombinante a été utilisée seule pour stimuler la production des globules rouges dans les myélodysplasies. Son efficacité est observée chez 70 p. 100 des patients, surtout dans la catégorie des patients peu transfusés avec un taux d'érythropoïétine circulante

bas et en particulier dans les anémies réfractaires sidéroblastiques. Si le taux d'érythropoïétine endogène est supérieur à 500 mU/ml, la probabilité d'efficacité est très faible. Il semble que son utilisation précoce, moins de 6 mois après le diagnostic, permette d'espérer de meilleurs résultats. Des doses très élevées sont nécessaires (60 000 U/semaine pour les érythropoïétines α ou β, 150 à 300 mg/semaine pour la darbépoétine [Aranesp®]). Les patients répondeurs ont une amélioration de leur survie par rapport à des patients non répondeurs.

Plusieurs études ont été menées sur des données in vitro pour tester l'effet synergique du GSF et de l'érythropoïétine. Il semble bien actuellement que cette association ne soit pas utile lorsque des doses suffisamment élevées d'érythropoïétine recombinante sont utilisées. Chez beaucoup de patients, l'efficacité de l'érythropoïétine s'épuise avec le temps.

Immunosuppresseurs

Se basant sur les résultats de sérum antilymphocytaire dans les aplasies médullaires, plusieurs études ont été menées, avec, dans certaines séries, plus de 60 p. 100 de réponses sur la lignée rouge uniquement. L'âge inférieur à 60 ans, la faible dépendance en transfusion, la présence d'une trisomie 8, l'expression du HLA-Dr15 sont des facteurs prédictifs de la réponse au traitement associant sérum antilymphocytaire (SAL) et ciclosporine. La ciclosporine seule semble ne pas donner de résultats notables.

Thalidomide et IMID

Le thalidomide seul permet 25 p. 100 de réponses, mais avec une très mauvaise tolérance.

La lénalidomide (Revlimid®) (*voir* p. 428) à des doses beaucoup plus faibles que dans le myélome (5 à 10 mg/j, 3 semaines sur 4) permet d'observer une suppression des besoins transfusionnels dans 70 p. 100 des cas de syndromes 5q– et 30 p. 100 des cas des syndromes myélodysplasiques à faible risque et à caryotypes non 5q– (ARSI notamment). La toxicité est essentiellement hématologique sur les autres lignées.

Autres traitements

De très nombreux traitements ont été testés chez des patients réfractaires à l'érythropoïétine ou rechutant après une période de réponses. Peu ont un effet significatif :

— l'acide rétinoïque associé à l'érythropoïétine permet d'obtenir 30 p. 100 de réponses chez des patients réfractaires à l'érythropoïétine seule et ayant un taux d'érythropoïétine endogène bas ;

— les agents déméthylants (5-azacytidine, Vidaza®) permettent d'obtenir environ 40 p. 100 de réponses avec une toxicité acceptable chez des patients résistants à l'érythropoïétine ;

— des essais sont en cours testant des association lénalidomide(Revlimid®)-érythropoïétine ou azacytidine(Vidaza®)-érythropoïétine.

Ces traitements n'ont actuellement pas d'AMM en France, sauf le Revlimid® dans les syndromes 5 q–. Ils doivent donc être utilisés dans le cadre de protocoles.

Syndromes myélodysplasiques à haut risque

Cytarabine (Aracytine®)

À faibles doses (10 ou 20 mg/m^2 2 fois par jour), elle peut entraîner entre 16 et 25 p. 100 de rémissions complètes. Cette efficacité est obtenue dans les AREB au prix d'une cytopénie importante et avec un certain nombre de complications, puisque dans la plupart des études comportant un nombre suffisant de patients, le pourcentage de décès par infection ou par hémorragie est de 20 à 25 p. 100 des cas. Cette rémission complète est généralement de courte durée (8 à 9 mois). Une étude contrôlée a montré que cette thérapeutique n'améliore pas la durée moyenne de survie des patients. Depuis l'introduction des agents déméthylants cette thérapeutique n'a plus d'indication.

Agents déméthylants

La 5-azacytidine (azacitidine ou Vidaza®) (*voir* p. 426) ou la décitabine permettent de faire exprimer des gènes (anti-oncogènes par exemple) qui sont inactivés par une hyperméthylation qui semble fréquente dans les syndromes myélodysplasiques.

En fait, leur mode d'action n'est actuellement pas connu. Administrée en cures mensuelles, la 5-azacytidine permet d'obtenir environ 15 p. 100 de rémissions complètes et une amélioration hématologique dans 40 p. 100 des cas. Deux études contrôlées ont démontré l'amélioration de la survie avec une diminution de la probabilit é d'évaluation leucémique, associée à une amélioration de la qualité de vie. Ce traitement entraîne une toxicité médullaire dans plus de 30 p. 100 des cas. En Europe, seul le Vidaza® possède une AMM dans les syndromes myélodysplasiques de haut grade et ne pouvant pas bénéficier de chimiothérapie. Ce traitement peut être utilisé en préparation à une allogreffe. Le produit est généralement administré par voie sous-cutanée 7 jours consécutifs tous les 28 jours, à la dose de 75 mg/m^2. Le schéma, moins bien évalué, mais plus pratique, de 5 injections successives du lundi au vendredi, arrêt le samedi-dimanche et reprise lundi-mardi, semble don-

ner des résultats voisins. Il faut plusieurs mois de traitement pour juger de l'efficacité. Dans l'état actuel des connaissances, en cas d'efficacité, et d'absence d'indication d'allogreffe, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Chimiothérapie/greffe

L'espérance de survie étant beaucoup plus faible dans les groupes 2 ou 3 de l'index international, des essais de chimiothérapie ou de greffe d'emblée ont été pratiqués chez des sujets jeunes. Dans les anémies réfractaires, les anémies réfractaires sidéroblastiques et les anémies réfractaires avec excès de blastes avec un taux de blastes inférieur à 10 p. 100, la greffe de moelle allogénique, s'il existe un donneur familial HLA identique, donne un taux de rémission complète avec disparition de tous les stigmates de myélodysplasie dans plus de 50 p. 100 des cas, avec un recul de plus de 5 ans.

Dans les anémies réfractaires avec excès de blastes ou en transformation (maintenant classées comme leucémies aiguës) chez le sujet jeune, la greffe allogénique d'emblée est suivie d'un taux de rechute leucémique important. Il semble donc préférable de tenter d'obtenir une rémission complète par une chimiothérapie avant greffe. On peut alors espérer 35 p. 100 de rémission complète à 2 ans. Cette attitude doit cependant être pondérée par le fait que le taux de rémission complète est très faible en cas d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic. Enfin, il est maintenant prouvé que la greffe allogénique ne doit pas être proposée chez des patients qui sont réfractaires à la chimiothérapie, car le taux de rechute est proche de 100 p. 100 à 1 an.

Chez les patients jeunes, n'ayant pas de donneur HLA compatible intrafamilial, des essais de chimiothérapies intensives ont été effectués avec un taux de rémission complète entre 45 et 50 p. 100. Le taux est inférieur aux taux des rémissions complètes des LAM primitives dans la même tranche d'âge. Les critères de pronostic favorables sont l'âge jeune, l'absence d'anomalie cytogénétique et la présence de corps d'Auer dans les blastes. La durée de la rémission complète est, là encore, inférieure à une LAM de novo puisqu'elle est de 6 à 8 mois. Des essais d'autogreffes à partir de cellules souches, ou de la moelle de ces patients prélevée lors de la rémission complète ont été réalisés. Les résultats de ces études montrent un taux de rémissions complètes persistantes entre 25 et 30 p. 100 à 3 ans.

Les patients atteints de syndrome myélodysplasique sont des candidats aux greffes à conditionnement atténué du fait de leur âge. Les conditionnements, plus ou moins ablatifs, donnent des résultats très semblables aux greffes allogéniques du sujet jeune. De telles greffes peuvent être proposées jusqu'à l'âge de 70 ans.

ÉVOLUTION

En dehors de tout traitement curatif, les syndromes myélodysplasiques évoluent soit vers l'insuffisance médullaire, soit vers l'acutisation (transformation progressive ou brutale en leucémie aiguë).

Insuffisance médullaire

Au cours de l'évolution naturelle des syndromes myélodysplasiques, le degré d'insuffisance médullaire s'accroît.

Au niveau de la lignée rouge, on observe la nécessité d'augmenter les besoins transfusionnels, avec les risques inhérents d'hémochromatose, d'hépatites virales, d'apparitions d'allo-anticorps. Le risque obligatoire d'hémochromatose justifie un traitement par Desféral® dès que la ferritine augmente.

La thrombopénie expose le patient à des hémorragies viscérales, la neutropénie aux infections.

Transformation (l'acutisation)

Elle est parfois suspectée sur une fièvre au long court, une altération de l'état général, souvent devant l'aggravation rapide de la cytopénie sur les trois lignées ou l'apparition de blastes circulants.

Elle est affirmée par le myélogramme.

Il s'agit d'un tableau de leucémie aiguë myéloblastique dont le traitement par chimiothérapie s'avère très décevant. Il n'est plus proposé qu'aux sujets jeunes dans l'optique d'une greffe de moelle ultérieure ou lorsque le caryotype est normal.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 356.

LYMPHOME DE HODGKIN

R. Delarue

DÉFINITION

Le lymphome de Hodgkin est une prolifération maligne généralement ganglionnaire, caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg dont l'origine est lymphocytaire B.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Elle survient le plus souvent chez l'adulte jeune (3e décade), mais il existe un deuxième pic de fréquence après 60 ans.

Plusieurs tableaux peuvent révéler la maladie :

— une(des) adénopathie(s) localisée(s), volontiers cervico-sus-claviculaire(s) (forme la plus fréquente) chez un sujet jeune ;

— une polyadénopathie fébrile ;

— une fièvre au long cours avec altération de l'état général ;

— des manifestations viscérales isolées (plus rares), pleuropulmonaires (les plus fréquentes, souvent de point de départ médiastinal avec atteinte par contiguïté puis à distance), osseuses avec éventuellement des compressions révélatrices (syndrome cave supérieur surtout, paraplégie) ;

— un prurit parfois féroce, sine materia, des douleurs déclenchées par la prise d'alcool dans les territoires ganglionnaires atteints (très rare).

Il faut souligner la grande latence habituelle entre les débuts des symptômes, rapportés a posteriori à la maladie, et le moment du diagnostic (en moyenne 6 mois).

DIAGNOSTIC

Ponction ganglionnaire

Elle a une valeur d'orientation et ne permet en aucun cas d'affirmer le diagnostic. Elle peut mettre en évidence des cellules de Reed-Sternberg : cellules de grande taille avec un volumineux noyau irrégulier, segmenté, lobulé, présentant plusieurs gros nucléoles.

Biopsie ganglionnaire

Elle est indispensable au diagnostic.

La classification de l'OMS des hémopathies malignes (2008) différencie deux formes : le lymphome de Hodgkin classique et le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (antérieurement appelé « paragranulome de Poppema »).

Le lymphome de Hodgkin classique est divisé en quatre sous-types : sclérosant nodulaire (environ 80 p. 100 des cas), cellularité mixte (environ 20 p. 100 des cas), riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire. Ces quatre formes ont en commun la présence de cellules de Reed-Sternberg qui expriment le CD30 et d'une manière moins fréquente, le CD15. Elles sont le plus souvent CD20– et CD3–.

Difficultés diagnostiques

Problèmes cliniques

Il peut exister des formes profondes et/ou extraganglionnaires isolées, souvent fébriles avec un syndrome inflammatoire biologique souvent marqué. Le diagnostic est souvent retardé (exploration d'une fièvre ou d'un syndrome inflammatoire isolé) et il faut souligner qu'il est particulièrement difficile pour un anatomopathologiste de porter le diagnostic de lymphome de Hodgkin sur un prélèvement extraganglionnaire.

Enfin, il existe des formes avec activation macrophagique d'emblée.

Problèmes histologiques

Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire est de plus en plus considéré comme une forme de lymphome de bas grade peu évolutif. Il faut le distinguer du lymphome de Hodgkin de type I (à prédominance lymphocytaire). Les cellules tumorales n'ont pas l'aspect de cellules de Reed-Sternberg classiques (cellules « popcorn »). L'analyse immunohistochimique est utile : les cellules anormales expriment les antigènes des lymphocytes B (CD20) jamais le CD15 et rarement le CD30.

Dans le lymphome anaplasique, les cellules tumorales sont souvent très nombreuses, contrairement au lymphome de Hodgkin, faisant poser parfois le problème du diagnostic différentiel avec une adénopathie métastatique. Alors que le CD30 est exprimé dans les deux pathologies, les cellules du lymphome anaplasique expriment le marqueur épithélial EMA et parfois la protéine Alk (*voir* lymphome non hodgkinien).

Le diagnostic différentiel avec le lymphome à grandes cellules B est parfois difficile, en particulier dans la forme riche en cellules T ; dans

ce cas, les cellules expriment le marqueur CD20 et d'une manière plus inconstante, le CD30. Il existe des formes frontières lymphomes à grandes cellules – lymphomes de Hodgkin (*grey-zone lymphoma*) qui sont toujours de diagnostic difficile, partageant des éléments cliniques (masse médiastinale isolée), anatomopathologiques (fibrose importante) et immunohistochimiques (expression du CD20 et du CD30).

BILAN INITIAL

Bilan clinique

Il comprend l'évaluation de l'évolutivité clinique et biologique comportant des données sur :

— un examen clinique complet avec schéma des aires ganglionnaires atteintes dans lequel il faut aussi faire figurer les constatations cliniques ORL (anneau de Waldeyer) et la palpation de la rate ;

— la recherche de signes généraux : une fièvre > 38 °C, ondulante avec pics vespéraux ou nocturnes, intermittente ou en plateau, persistant plus d'une semaine, des sueurs nocturnes (parfois difficiles à apprécier, et reconnues parfois par le patient a posteriori du fait de leur régression sous chimiothérapie), un amaigrissement (> 10 p. 100 du poids du corps) au cours des 6 derniers mois ;

— une évaluation simple de l'indice OMS du *performans status* (0 à 4).

Bilan biologique

Il comprend :

— une mesure de la vitesse de sédimentation ;

— un hémogramme (anémie ? hyperéosinophilie ? thrombocytose ? hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ?) ;

— les dosages des LDH et de la bêta-2-microglobuline ;

— l'albuminémie ;

— un bilan hépatique (la présence d'une cholestase anictérique est évocatrice d'une atteinte spécifique) ;

— la calcémie si doute sur une atteinte osseuse (douleurs…) ;

— la sérologie VIH. Un bilan sérologique plus complet est nécessaire en cas de cryopréservation de sperme ou de prélèvement ovarien. Les sérologies VHB et VHC sont nécessaires avant traitement ;

— un dosage de référence de la thyréostimuline (TSH) en cas d'irradiation cervicale prévue.

Imagerie

Les examens nécessaires sont :

— la radiographie de thorax qui permet de mesurer le rapport médiastino-thoracique ;

— le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec IV ;

— la tomographie par émission de positons (TEP) au ^{18}FDG.

Les autres examens sont guidés par la clinique.

Autres examens

Ce sont :

— la biopsie médullaire (dont la réalisation pour les stades localisés sans signes d'évolutivité, surtout depuis la généralisation de la TEP, est de plus en plus discutée) ;

— une échographie cardiaque (avant traitement par anthracyclines) ;

— des explorations fonctionnelles respiratoires en cas d'antécédents pneumologiques ou, pour certains, systématiquement avant utilisation de bléomycine.

Une cryoconservation de sperme doit être systématiquement proposée chez l'homme jeune avant un traitement potentiellement stérilisant. De même, chez la femme, une préservation de la fertilité doit être discutée (*voir* p. 290).

Après cette étape de bilan d'extension, le patient est classé selon la classication d'Ann Arbor modifiée (tableau 4-XXV).

TRAITEMENT

Moyens

Chimiothérapies

L'ABVD (*voir* p. 434) associe quatre médicaments (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) délivrés en injections intraveineuses tous les 14 jours en hôpital de jour. Une cure correspond à 2 passages (28 jours). La tolérance est habituellement excellente. Les principaux effets secondaires sont digestifs, nausées et vomissements nécessitant une prévention vigoureuse (*voir* chapitre 7). L'incidence de neutropénie est importante, mais le risque de neutropénie fébrile très faible. Il n'y a pas d'indication au G-CSF en prophylaxie primaire.

Le BEACOPP (*voir* p. 435) utilise en intraveineux la bléomycine (à J8), l'étoposide (de J1 à J3), l'adriamycine (à J1), le cyclophospha-

Tableau 4-XXV **Classification d'Ann Arbor, modifiée selon Costwolds.**

Stade I	Un seul territoire ganglionnaire atteint ou une seule structure lymphoïde (rate, thymus ou anneau de Waldeyer)
Stade II	Au moins deux territoires ganglionnaires atteints du même côté du diaphragme[1, 2]
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire (moelle osseuse, os, foie…) distincte d'une localisation de contiguïté
A	Absence de signe clinique d'évolutivité
B	Présence d'au moins un des signes cliniques d'évolutivité
a	Absence de syndrome inflammatoire
b	Présence d'un syndrome inflammatoire
X	Masse tumorale volumineuse : – masse ganglionnaire de plus de 10 cm dans son plus grand diamètre – ou masse médiastinale de diamètre supérieur au tiers du diamètre transverse du thorax (mesure au niveau de T5-T6) sur une radiographie pulmonaire de face
E	Atteinte d'un seul viscère au contact d'un territoire ganglionnaire atteint

Noter que la rate est assimilée à un ganglion.
[1] Le médiastin ne compte que pour un seul territoire ganglionnaire.
[2] Les hiles pulmonaires sont séparés du médiastin.

mide (à J1), la vincristine (à J8), et par voie orale la procarbazine (de J1 à J7) et la prednisone (de J1 à J15). Un cycle dure 21 jours. Il s'agit d'un traitement beaucoup plus intensif que l'ABVD, avec une toxicité hématologique (pendant le traitement et à long terme : risque de myélodysplasie) gonadique et infectieuse (immunodépression plus marquée, nécessitant des préventions par cotrimoxazole et valaciclovir) plus importante. Un traitement par G-CSF, débuté à J9, est conseillé.

D'autres combinaisons plus ou moins intensives existent (Stanford V…), mais sont rarement utilisées.

Radiothérapie

La dose de référence est de 30 Gy (1,8 à 2 Gy par fraction, sur 3 semaines). Elle peut être diminuée à 20 Gy dans les formes

localisées de bon pronostic. Une dose de 36 Gy est souvent proposée sur les masses résiduelles, surtout si elles sont hyperfixantes à la TEP pré-radiothérapie (si elle est réalisée).

La zone traitée est limitée aux territoires initialement atteints (« *involved field* ») et de plus en plus, aidée par les données de la TEP initiale, uniquement aux ganglions initialement atteints (« *involved node* »).

Indications

Le traitement est différent selon l'âge, s'il s'agit d'une forme localisée ou disséminée et selon les critères pronostiques initiaux.

Formes localisées (I et II)

Il existe deux groupes de patients, favorables ou défavorables selon les critères dits de l'EORTC. Ces critères sont la présence d'une masse ganglionnaire volumineuse (> 10 cm ou rapport M/T > 0,35), l'âge supérieur à 50 ans, le nombre d'aires ganglionnaires envahies (> 3), la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (VS > 30 mm à 1 heure si signes généraux cliniques, > 50 mm sinon).

Les patients du groupe favorable (aucun critère de mauvais pronostic) sont traités avec une chimiothérapie courte de type ABVD pour 3 cycles, voire même 2, puis une radiothérapie à 30, voire 20 Gy.

Les patients du groupe défavorable reçoivent 4 cycles d'ABVD, puis une radiothérapie, nécessairement à 30 Gy.

Il faut souligner que les patients de plus mauvais pronostic, définis par la présence d'une volumineuse masse ganglionnaire ou une atteinte extranodale de contiguïté, sont aujourd'hui plus volontiers traités dans des protocoles de formes disséminées.

Aucune étude n'a aujourd'hui pu démontrer qu'il était possible de se passer de la radiothérapie dans ces formes, même chez les patients en réponse complète métabolique précoce.

Formes disséminées, patients jeunes (< 60 ans)

Le score pronostique de ces formes fait appel à sept variables (tableau 4-XXVI).

Les chimiothérapies sont renforcées en intensité de dose et en nombre de cures. Il existe deux grandes attitudes possibles :

— un traitement par ABVD. Dans ce cas, huit cures sont nécessaires. Une surveillance de la fonction pulmonaire est utile, du fait des doses reçues de bléomycine. L'intensité de l'immunodépression induite est plus forte, nécessitant des préventions anti-infectieuses par cotrimoxazole et valaciclovir ;

Tableau 4-XXVI **Lymphome de Hodgkin : critères pronostiques IPSS pour les formes disséminées.**

	0 point	**1 point**
Âge	< 45 ans	≥ 45 ans
Sexe	F	M
Stade	III	IV
Leucocytes	< 15 000/mm^3	≥ 15 000/mm^3
Lymphocytes	> 600/mm^3 ou > 8 p. 100	< 600/mm^3 ou < 8 p. 100
Albumine	> 40 g/l	< 40 g/l
Hémoglobine	> 10,5 g/dl	< 10,5 g/dl

Score de 0 (meilleur pronostic) à 7.

— un traitement par BEACOPP. Six cycles sont suffisants, le traitement est donc plus court (4 mois ½ versus 8 mois). Cependant, l'intensité du traitement peut être limitante, en particulier chez les patients de plus de 40 ans, et les risques à long terme sont plus importants. L'efficacité semble, dans des séries non comparatives, cependant plus importante.

Une attitude hybride est actuellement à l'étude qui vise : 1) à débuter avec un traitement par ABVD et intensifier secondairement par BEACOPP les patients dont la réponse précoce, basée surtout sur la TEP, ne serait pas optimale ou à l'inverse ; 2) à débuter avec du BEACOPP et diminuer l'intensité du traitement chez les patients qui seraient rapidement en très bonne réponse.

La radiothérapie n'a pas de place dans les formes disséminées.

Particularité des sujets âgés (> 60 ans)

À cet âge, l'ABVD est la seule possibilité, sous réserve de l'absence de contre-indication cardiaque ou pulmonaire. L'efficacité est moins bonne que chez les sujets jeunes, à stade identique. Il semble aussi que, quel que soit le nombre de cure, le risque de complications infectieuses secondaire à l'immunodépression est plus important que chez le sujet jeune, justifiant les mesures prophylactiques par cotrimoxazole et valaciclovir.

Des traitements plus intensifs, dérivés du BEACOPP ont été essayés, sans avantage clinique net, mais avec un excès de morbidité.

Évaluation

En cours de traitement, il est important de vérifier à mi-traitement l'évaluation favorable de la mesure des masses ganglionnaire et éventuellement la disparition d'une atteinte extraganglionnaire (médullaire).

À la fin du traitement, il est nécessaire de contrôler le scanner, mais aussi la TEP pour affirmer la rémission complète. Dans les séquences chimiothérapie-radiothérapie, la place de cette TEP en pré- ou post-radiothérapie n'est pas bien définie.

Le suivi après traitement est essentiellement clinique (tous les 3 mois initialement, puis tous les 6 mois après 1 à 2 ans). Le suivi à très long terme (après 5 ans) reste nécessaire pour le dépistage des complications tardives. L'intérêt d'une imagerie systématique (scanner) est débattu. Un suivi biologique simple est nécessaire (hémogramme, syndrome inflammatoire).

Complications liées au traitement

Complications immédiates

Les cytopénies sont plus fréquentes et profondes avec les associations de type BEACOPP ou Stanford V qu'avec l'ABVD, chez le sujet âgé et en cas d'atteinte médullaire. Elles justifient dans ces cas une surveillance rapprochée de l'hémogramme. Il faut souligner que le risque de complication infectieuse (bactérienne ou autre) sous ABVD est très rare.

Les nausées, les vomissements sont assez bien contrôlés par les anti-5-HT_3 et les antagonistes NK1 (*voir* chapitre 7).

Les mucites et les aphtes sont surtout fréquents sous BEACOPP et justifient des mesures préventives.

Les neuropathies périphériques sont dues à la vincristine et la vinblastine, surtout chez le sujet âgé. La survenue de troubles sensitifs des extrémités et l'abolition des réflexes ostéotendineux sont quasi constants. Ils ne doivent pas faire cesser ces médicaments. En revanche, la survenue de déficits moteurs, même discrets (pince pouce-index, releveur du gros orteil) impose l'arrêt du médicament toxique et leur recherche doit être réitérée avant chaque cure.

L'alopécie peut être limitée dans le traitement des maladies localisées par le port d'un casque réfrigérant au moment des perfusions (à mettre sur cheveux courts et mouillés, un quart d'heure avant le début de la chimiothérapie et à retirer un quart d'heure après la fin du traitement).

La bléomycine a une toxicité cutanée et pulmonaire parfois sévère (pneumopathie interstitielle aiguë, souvent fébrile, posant le diagnostic différentiel avec une complication infectieuse).

Complications à long terme

Elles sont mieux connues avec le recul et ont conduit à modifier la stratégie thérapeutique, compte tenu des bons résultats en termes de guérison, dans les formes de bon pronostic.

Les anthracyclines ont une toxicité cardiaque dose dépendante et cumulative, rarement atteinte.

La bléomycine expose au risque de fibrose pulmonaire (dose-dépendant), justifiant la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires lorsque le nombre de cures d'ABVD est important.

Complications de la radiothérapie (*voir* chapitre 8)

Elles dépendent de la zone irradiée. Quelques points sont à souligner :

— la fonction thyroïdienne doit être surveillée après irradiation cervicale malgré la protection systématique partielle de la thyroïde. Elle peut survenir plusieurs années après la fin du traitement et justifie donc une surveillance régulière et prolongée de la TSH ;

— la fibrose pulmonaire est quasi constante en bordure des champs d'irradiation thoracique et peut se surajouter à la toxicité de la bléomycine ;

— les sténoses artérielles dans le territoire irradié, parfois sous-clavières ou axillaires, surtout coronaires après irradiation médiastinale sont classiques, parfois très précoces, conduisant à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde chez des sujets jeunes. Cela survient dans le contexte de l'utilisation de chimiothérapies cardiotoxiques (anthracyclines), expliquant l'augmentation globale de la morbi-mortalité cardiovasculaire à long terme. Il existe probablement un intérêt à un strict contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients.

Conséquences sur la fertilité

Le risque de stérilité est nettement plus marqué après BEACOPP qu'après ABVD, même si le risque n'est pas nul avec ce dernier. Le principal facteur de risque de stérilité est l'âge au moment de la chimiothérapie. Aussi, il convient de proposer systématiquement chez l'homme une cryopréservation de sperme avant le début du traitement. Un spermogramme réalisé après traitement (1 an) peut renseigner sur les conséquences du traitement.

Chez les femmes, un avis spécialisé doit être pris auprès de gynécologues spécialistes en assistance à la procréation. Le prélèvement suivi de la congélation de tissu ovarien est possible, mais pose des problèmes quant à son efficacité (obtention secondaire de grossesse) et le risque d'atteinte, théoriquement possible, des prélèvements. Même si les preuves scientifiques sont faibles, un traitement « protecteur » par progestatifs

peut être proposé. Outre l'évaluation clinique (signes de ménopause), un bilan hormonal (LH, FSH, œstradiol) et échographique (numération des follicules antraux) peut être proposé à distance du traitement.

Cancers secondaires

Les patients doivent être systématiquement prévenus que le risque de cancer solide est majoré après le traitement et la guérison du lymphome.

Les myélodysplasies et leucémies secondaires surviennent entre 3 et 10 ans après la fin du traitement. Le risque est beaucoup plus important avec le protocole BEACOPP. Le pronostic de ces maladies est mauvais.

Les cancers du sein secondaires sont devenus un problème préoccupant. Ils sont surtout la conséquence de la radiothérapie sur la glande mammaire. Leur fréquence est d'autant plus élevée que la patiente a été traitée plus jeune, et est proportionnelle à la dose de radiothérapie reçue. Il est nécessaire de surveiller les patientes précocement (à partir de 5 à 8 ans après la fin du traitement). Des recommandations existent qui tendent à proposer de surveiller ces patientes selon les modalités de surveillance des femmes à haut risque, incluant donc la réalisation d'IRM mammaires.

Le risque de cancer du poumon reste un problème majeur, avec un effet particulièrement délétère du tabac dans cette population.

Il faut aussi être vigilant aux cancers de la peau, en particulier en zone irradiée.

D'une manière générale, il faut conseiller aux patients de suivre très scrupuleusement les propositions de dépistage de la population générale.

Traitement des rechutes

Le pronostic des patients à la rechute est principalement déterminé par :
— le délai à la rechute (mauvais si inférieur à 12 mois) ;
— le stade à la rechute (mauvais si stade III ou IV) ;
— la rechute en territoire irradié.

La première difficulté est de mettre les patients en rémission avec un protocole de rattrapage. Plusieurs protocoles peuvent être proposés :
— MINE (*voir* p. 438) : mitoguazone (Méthyl-Gag®) 500 mg/m^2 à J1 et J5, ifosfamide (Holoxan®) 1,5 g/m^2 à J1 à J5, vinorelbine (Navelbine®) 15 mg/m^2 à J1 et J5, étoposide (Vépéside®) 150 mg/m^2/j J1 à J3 ;
— DexaBEAM : dexaméthasone 3 × 8 mg/j PO à J1 à J10, BCNU 60 mg/m^2 IV à J2, melphalan 20 mg/m^2 IV à J3, étoposide 200 mg/m^2 × 2 IV de J4 à J7, cytarabine 100 mg/m^2 × 2 IV de J4 à J7 ;
— DHAP : dexaméthasone 30 mg/m^2 IV J1, J4, cisplatine 100 mg/m^2 J1, cytarabine 2 g/m^2 toutes les 12 h à J2 (*voir* p. 441 pour les détails).

Chez les patients ayant reçu une faible dose d'anthracyclines dans le traitement initial (par exemple, rechute après 3 cures d'ABVD), un traitement de type BEACOPP peut être proposé.

Des protocoles plus récemment incluant la gemcitabine ont été utilisés, mais ce médicament n'a actuellement pas d'AMM en hématologie.

La chimiothérapie classique reste d'efficacité (trop) faible dans cette situation, en particulier chez les patients réfractaires primaires. De nouvelles classes thérapeutiques sont donc en cours d'évaluation, avec des résultats encourageants (anticorps monoclonaux couplés à la chimiothérapie, inhibiteurs des histones déacétylase…). En particulier, est maintenant disponible (en ATU) un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à l'auristatine (Brentuximab Vedotin®), dont l'efficacité semble particulièrement intéressante.

La radiothérapie complémentaire ne se justifie qu'en cas de rechute localisée en zone non irradiée.

En cas de rechute ou de forme réfractaire primaire, l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être proposée chez tous les patients jeunes (< 65 ans) en réponse après traitement de rattrapage. Une ou deux autogreffes dans les cas les plus graves sont proposées.

Les indications de l'allogreffe sont rares et réservées aux sujets jeunes ayant un donneur HLA-identique, le plus souvent en rechute post-autogreffe.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 356-357.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS

R. Delarue

DÉFINITION

Les lymphomes non hodgkiniens sont une pathologie maligne du tissu lymphoïde dont la fréquence est croissante, et ce pour toutes les tranches d'âge, depuis 20 ans. L'incidence actuelle est d'environ 12 cas/100 000 habitants/an, tous types confondus. Le lymphome est un peu plus fréquent chez l'homme. Il s'agit en fait non pas d'une maladie, mais d'un ensemble de proliférations dont le type histologique, l'étiologie, la présentation clinique, le pronostic et le traitement sont différents.

Les lymphomes non hodgkiniens se rencontrent dans pratiquement toutes les disciplines médicales, mais leur prise en charge, pour être optimisée, doit se faire en étroite relation avec des services biologiques et cliniques spécialisés, et de préférence dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

DIAGNOSTIC POSITIF

Circonstances de découverte

Le plus souvent, le diagnostic est évoqué devant une adénopathie, en générale supérieure à 15 mm de diamètre, non douloureuse et non inflammatoire. Moins fréquemment, il peut s'agir d'une localisation extraganglionnaire, le plus souvent ORL, digestive ou cutanée, tous les organes pouvant être atteints.

Ponction ganglionnaire

Devant une adénopathie périphérique pathologique, une ponction ganglionnaire doit être effectuée, permettant d'orienter le diagnostic (lymphome versus métastases versus infection), mais elle ne dispense jamais de la biopsie ganglionnaire qui est indispensable pour faire le diagnostic, et préciser le type histologique du lymphome.

Seule exception, la présence de cellules lymphoblastiques ou de cellules de type Burkitt doit faire pratiquer en premier lieu un myélogramme qui, s'il montre une infiltration par ces cellules tumorales, permet de porter le diagnostic de leucémie aiguë lymphoblastique ou de type Burkitt, nécessitant alors un traitement urgent spécifique.

Biopsie ganglionnaire

La biopsie d'un ganglion périphérique doit être faite par un chirurgien averti de la suspicion diagnostique, permettant ainsi une exérèse dans les meilleures conditions. En particulier, l'adénopathie qui a les caractéristiques les plus pathologiques doit être privilégiée : site forcément suspect (sus-claviculaire par exemple), adénopathie la plus grosse ou celle dont le caractère pathologique a été évoquée par la cytoponction. Il faut que le chirurgien fasse une biopsie et non un curage ganglionnaire.

En cas d'adénopathies rétropéritonéales, une ponction-biopsie guidée sous scanner peut être suffisante, mais les prélèvements sont de moins bonne qualité et le matériel est souvent insuffisant pour typer le lymphome de façon précise, même si les techniques se sont récemment améliorées. La pratique d'une biopsie chirurgicale (cœlioscopie) peut être nécessaire.

Pour les localisations thoraciques, le prélèvement peut être réalisé par voie percutanée sous contrôle du scanner, par voie trans-bronchique lors d'une fibroscopie, par médiastinoscopie ou lors d'une minithoracotomie. Là aussi, il faut garder à l'esprit que les prélèvements doivent être suffisants pour typer parfaitement le lymphome.

Biopsies tissulaires

Au cours des atteintes digestives, les biopsies par voie endoscopique permettent d'obtenir des fragments de bonne qualité. La biopsie hépatique est à réserver aux atteintes hépatiques isolées ou associées à une autre atteinte difficile d'accès.

Au cours des atteintes cérébrales, une biopsie stéréotaxique est nécessaire, ces formes étant en général isolées.

Préparation du matériel biopsié

Le prélèvement ganglionnaire doit être transmis à un laboratoire d'anatomopathologie spécialisé, prévenu au préalable de la suspicion diagnostique, de préférence entier sur une compresse imbibée de sérum physiologique, et cela dans les plus brefs délais.

La biopsie est idéalement séparée en quatre ou cinq :

— un fragment pour l'histologie standard, qui est fixé (formol et ses dérivés, le liquide de Bouin doit être abandonné) et inclus dans la paraffine. Il sert aussi aux principales études immunohistochimiques qui sont systématiques ;

— un fragment systématiquement congelé pour permettre un diagnostic précis dans certains cas difficiles. La congélation permet une étude phénotypique avec certains anticorps non testables en paraffine, et des études moléculaires (recherche de translocation, clonalité T et B par l'étude du réarrangement des gènes du récepteur T et des immunoglobulines, recherche des anomalies d'expression d'oncogènes et d'anti-oncogènes) ;

— un fragment pour une étude immunophénotypique (cytométrie de flux), nécessitant la préparation d'une suspension cellulaire ;

— un fragment pour la mise en culture des cellules lymphoïdes malignes pour l'étude du caryotype ;

— un cinquième fragment peut être utile si une pathologie infectieuse est suspectée. Un fragment est mis en culture et une recherche de bacille de Koch est souvent demandée (culture, PCR).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES LYMPHOMES

C'est l'étape indispensable, qui affirme le diagnostic et conditionne le pronostic et la stratégie thérapeutique.

▶ La première question posée est de faire le diagnostic de lymphome et d'éliminer les adénopathies d'origine non lymphoïdes (infectieuses, métastatiques, immunologiques…). L'aspect histologique suffit le plus souvent. La positivité des anticorps panleucocytaires, pan-B et/ou pan-T, spécifiques des pathologies hématologiques, peut, dans les cas difficiles, aider et orienter vers un lymphome, en éliminant une métastase, celle-ci devant faire l'objet d'un diagnostic positif avec la recherche de marqueurs épithéliaux, sarcomateux, mélaniques…

Dans un deuxième temps, deux questions sont posées : s'agit-il d'une prolifération lymphomateuse de haut ou de bas grade ? S'agit-il d'une prolifération B ou T ? La première réponse est souvent donnée par l'analyse histologique avec les colorations standard. La seconde nécessite une étude immunohistochimique avec des anticorps monoclonaux pan-B (CD20) et pan-T (CD3) sur les prélèvements fixés. Dans les cas difficiles, l'étude du réarrangement des gènes des immunoglobulines ou du récepteur T peut être utile, voire indispensable.

Les analyses histologiques, immunohistochimiques et moléculaires affinent ensuite le diagnostic en typant précisément le lymphome, permettant de le définir selon la classification de l'OMS (tableau 4-XXVII).

Dans certains cas, à visée diagnostique ou pronostique, l'étude anatomopathologique est complétée par la recherche de la dérégulation ou la mutation de certains gènes impliqués dans la transformation ou l'évolutivité (bcl2, p53, cycline D1…) par des études immunohistochimiques, cytogénétiques ou moléculaire.

BILAN D'EXTENSION

Ce bilan est systématique pour tous les types de lymphomes, quel que soit le site révélateur. Il existe certaines particularités selon le type histologique. Il comprend systématiquement :

— un examen clinique complet à la recherche d'adénopathies dans toutes les aires ganglionnaires, d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie, ainsi que d'une localisation extraganglionnaire (cutanée, neurologique, thyroïdienne, testiculaire, ORL…) ;

— un bilan biologique avec hémogramme et frottis sanguin (recherche de cellules lymphomateuses circulantes), dosages des LDH et de la bêta-2-microglobuline, électrophorèse des protides sériques avec dosage de l'albumine (pronostic) et recherche éventuelle d'une immunoglobuline monoclonale ;

— un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec injection ;

— une biopsie ostéomédullaire ;

— une TEP au ^{18}FDG qui doit faire aujourd'hui partie du bilan initial de tous les lymphomes.

Tableau 4-XXVII **Classification de l'OMS (2008) des hémopathies lymphoïdes.** Ce tableau n'est pas exhaustif, mais regroupe les plus fréquentes entités. La fréquence relative de chacun des types est rappelée.

NÉOPLASIE DES PRÉCURSEURS LYMPHOCYTAIRES B OU T		
Lymphomes (leucémies) lymphoblastiques B ou T (1-2 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Monomorphe et diffus Cellules petites à moyennes, chromatine fine, peu nucléolées Mitoses +++	B : CD20+/–, CD79a +, TdT+, CD10+ T : CD3+, CD7+, TdT+, CD1a+, CD10+	*Voir* leucémies aiguës lymphoblastiques
NÉOPLASIE LYMPHOCYTAIRE MATURE À CELLULES B		
(LLC) lymphome lymphocytique (7 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Architecture diffuse, parfois pseudo-nodulaire Monomorphe Cellules petites, chromatine dense	CD20+, CD5+, CD23+	*Voir* leucémie lymphoïde chronique
Lymphome à cellules du manteau (7-10 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Architecture diffuse ou nodulaire Monomorphe Cellules petites à moyennes, rondes	CD20+, CD5+, CD23–, Cycline D1+	Caryotype : t(11;14) Biologie moléculaire : réarrangement IgH-Bcl1, quantification (RQ-PCR) de la CCND1
Lymphome folliculaire (20-25 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Architecture nodulaire Monomorphe Cellules petites au noyau clivé, chromatine dense Grandes cellules en quantité variable : définit le grade selon l'OMS : grade 1-2 (< 15 grandes cellules au plus fort grossissement) à grade 3 (> 15)	CD20+, CD5–, CD10+ Bcl2+ Bcl6+	Caryotype : t(14;18) Biologie moléculaire : réarrangement IgH-Bcl2 Plus rarement : t(3;14) et réarrangement IgH-Bcl6

Tableau 4-XXVII (*suite*)

Lymphome de la zone marginale : quatre sous-entités (8-10 p. 100)		
LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE GANGLIONNAIRE		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Développé à partir des zones interfolliculaires et marginales du ganglion Architecture nodulaire ou diffuse Monomorphe Cellules petites, parfois à différenciation plasmocytaire	CD20+, CD5–, CD10– Bcl2+	
LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE SPLÉNIQUE, LYMPHOME SPLÉNIQUE À LYMPHOCYTES VILLEUX		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Développé à partir de la zone marginale de la pulpe blanche Présence de cellules circulantes avec des villosités	Idem	
LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE EXTRANODAL : LYMPHOME DU MALT		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Variable en fonction des localisations Cellules petites Présence de lésions lympho-épithéliales : envahissement de l'épithélium par les cellules lymphomateuses	Idem	Caryotype : t(11;18) Biologie moléculaire : réarrangement API2-MALT1 (30 p. 100 des cas) Autres anomalies moins fréquentes
LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE, IMMUNOCYTOME		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Cellules petites Différenciation plasmocytaire marquée	Idem	

Tableau 4-XXVII (*suite*)

Lymphome diffus à grandes cellules B (30-40 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Architecture diffuse Monomorphe Cellules grandes	Diagnostic : CD20+ Pronostic (score immunohisto-chimique dont score de Hans) : Bcl2, CD10, Bcl6, MUM1	Incorporation dans la classification de l'OMS 2008 de la distinction GC (cellules dérivées du centre germinatif) versus ABC (cellules B activées) basée sur les données des analyses transcriptomiques
Certaines sous-entités y sont rattachées : lymphome primitif du médiastin, lymphome primitif des cavités, lymphome intravasculaire, granulomatose lymphomatoïde		
Lymphome de Burkitt (1 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Architecture diffuse Monomorphe Cellules moyennes rondes ; nucléolées Présence de macrophages à corps tingibles (corps apoptotiques) Images de mitoses +++	CD20+, CD10+ Bcl2– Mib1 (facteur de prolifération) très fortement exprimé (> 90 p. 100) Marqueur de l'EBV (LMP1) parfois exprimé (40 p. 100 des cas)	Caryotype : t(8;14) Biologie moléculaire : réarrangement IgH-myc Plus rarement : t(2;8) et t(8;22) : autres partenaires de c-myc (kappa et lambda)
Lymphome de type Burkitt (1-2 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Plus polymorphe que le lymphome de Burkitt : cellules grandes et moyennes	Idem que lymphome de Burkitt, sauf Bcl2+	
NÉOPLASIE LYMPHOCYTAIRE MATURE À CELLULES T		
Lymphome T périphérique sans spécificité (7-10 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Cytologie polymorphe : cellules petites, moyennes et grandes	CD3+ Expression variable des autres marqueurs T : recherche d'un trou phénotypique (absence d'expression d'un ou plusieurs marqueurs T)	Réarrangement du TCR

Tableau 4-XXVII (*suite*)

Lymphome anaplasique à cellules T ou nul (2 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Polymorphe Cellules de très grande taille	CD3+/–, CD2+ CD30+, EMA+ Alk (p80)+ Marqueurs de cytotoxicité (TiAl+, granzyme B+)	Caryotype : t(2;5) = Biologie moléculaire : réarrangement NPM-ALK
Lymphadénite angio-immunoblastique (2-3 p. 100)		
Morphologie	**Phénotype**	**Génétique**
Polymorphe Hyperplasie de veinules post-capillaires Grandes cellules d'aspect immunoblastique (phénotype B) Cellules « réactionnelles » : polynucléaires éosinophiles, plasmocytes	CD3+ Cellules B CD20+, souvent infectées par l'EBV (LMP+)	Réarrangement du TCR, parfois IgH

Selon l'histologie du lymphome, le bilan est complété par une ponction lombaire (systématique dans les lymphomes agressifs), des endoscopies digestives…

En fonction de point d'appel clinique et/ou biologique, se discutent une ponction-biopsie hépatique, un examen ORL, une exploration osseuse…

La classification d'Ann Arbor des lymphomes hodgkiniens est généralement utilisée pour préciser l'extension (*voir* p. 286).

BILAN ÉTIOLOGIQUE

L'augmentation de l'incidence des lymphomes ces vingt dernières années pousse à rechercher dans l'environnement et les habitudes de vie des facteurs étiologiques. Par exemple, le rôle péjoratif des pesticides organophosphorés a été démontré. Cependant, aucune étude n'a pu mettre en évidence de facteur étiologique clair expliquant l'augmentation de l'incidence actuelle.

Les situations d'immunodépression sont systématiquement recherchées. Il peut s'agir de déficits immunitaires primitifs (ataxie-télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit combiné sévère, déficit commun variable…) ou acquis secondaires (traitements immunosuppresseurs, antécédent de transplantation d'organe…). Une séropositivité pour le VIH est toujours recherchée dans les lymphomes agressifs (*voir* ci-dessous).

Certaines maladies sous-jacentes entraînent un sur-risque de développer un lymphome : syndrome de Sjögren, maladies cœliaques et maladies inflammatoires digestives…

Dans certaines conditions (lymphome T), une sérologie du virus HTLV-I est effectuée.

Des études phénotypiques (marqueur LMP1 en immunohistochimie, sonde EBER en hybridation in situ) ou moléculaires peuvent rattacher la prolifération lymphoïde lorsqu'elle est B et parfois T au virus EBV. La recherche de l'EBV dans le sang (PCR) est parfois positive. Cette situation est très fréquente en contexte d'immunosuppression.

La recherche d'une infection par *Helicobacter pylori* est systématique en cas de lymphome du MALT gastrique.

La séropositivité pour le virus de l'hépatite C paraît plus fréquente chez les patients suivis pour un lymphome, en particulier certains sous-types (lymphomes de la zone marginale). D'autres associations pathologie infectieuse-lymphome ont été récemment démontrées ou évoquées comme l'infection par *Campylobacter jejuni* et les maladies des chaînes lourdes α, l'infection par *Chlamydia psittaci* et les lymphomes des conjonctives de type MALT et l'infection par HHV8 et le lymphome primitif des cavités.

ÉLÉMENTS DE PRONOSTIC

Les éléments définissant le pronostic du lymphome vont permettre de choisir les modalités du traitement en association avec ses caractéristiques anatomopathologiques et le terrain.

Les principaux déterminants sont :

— l'histologie permettant de classer le lymphome en indolent ou agressif ;

— l'âge du patient qui est un facteur majeur, en particulier (mais pas seulement) en raison de la toxicité de traitement chez les sujets âgés ;

— le bilan d'extension de la maladie, les stades III et IV étant de mauvais pronostic ;

— l'état clinique du patient défini par l'échelle d'activité de l'OMS (*voir* annexe 3) ;

— le taux des LDH qui lorsqu'il est supérieur à la normale est le signe d'une forte masse tumorale. Le taux de bêta-2-microglobuline est aussi associé à un mauvais pronostic lorsqu'il est élevé. L'hypo-albuminémie est aussi un facteur pronostique négatif dans beaucoup d'études.

Tous ces éléments permettent ensemble une définition précise du pronostic. Trois scores sont habituellement utilisés : l'IPI ajusté à l'âge pour les lymphomes agressifs à grandes cellules B (tableau 4-XXVIII), le FLIPI pour les lymphomes folliculaires (tableau 4-XXIX), le MIPI pour les lymphomes à cellules du manteau.

Tableau 4-XXVIII **Index pronostique international – IPI – ajusté à l'âge (aaIPI) (< ou > à 60 ans).**

L'aaIPI est obtenu par l'addition de trois variables : – le stade : 1 point si III ou IV – le taux des LDH : 1 point si supérieur à la normale – l'état général du patient : 1 point si le performans status est supérieur à 1
Au final, l'aaIPI varie de 0 (risque faible) à 3 (haut risque) : pour chaque point d'IPI supplémentaire, la survie globale à 5 ans est significativement moins bonne par rapport au niveau inférieur
Il existe aussi un IPI à cinq variables (1 point si le patient est âgé de plus de 60 ans ou si le nombre d'atteinte extranodale est supérieur à 1), mais qui apporte peu de renseignements supplémentaires

Tableau 4-XXIX **Index pronostique international des lymphomes folliculaires – FLIPI.**

Le FLIPI prend en compte : – l'âge : 1 point si > 60 ans – le taux d'hémoglobine : 1 point si < 12 g/dl – les LDH : 1 point si élevées – le stade : 1 point si III-IV – le nombre de sites ganglionnaires atteints : 1 point si plus de 4 sites atteints parmi : cervical droit et gauche, axillaire droit et gauche, inguinal droit et gauche, épithrochléen droit et gauche, poplité droit et gauche, mésentérique, para-aortique, médiastinal
Un score supérieur ou égal à 3 est de mauvais pronostic, chaque score étant de pronostic indépendant par rapport aux autres

Deux approches pronostiques plus récentes font appel :

— à des critères immunophénotypiques. Par exemple, dans les lymphomes à grandes cellules, l'expression par les cellules lymphomateuses de la protéine Bcl2 est de mauvais pronostic. Plus récemment, la distinction entre les lymphomes à grandes cellules B porteurs de marqueurs de cellules B dérivées du centre germinatif (CD10+, Bcl6+, MUM1–) par opposition à ceux porteurs de marqueurs de cellules B activées (CD10–, MUM1+) a permis de suggérer que ces derniers étaient de plus mauvais pronostic. Cet impact pronostic est cependant plus difficilement mis en évidence par les techniques d'immunohistochimie, la référence restant l'étude du profil d'expression génique (transcriptome) ;

— à l'évaluation précoce de la réponse par la TEP au ^{18}FDG. Des études sont actuellement en cours pour déterminer si cet impact pronostique peut permettre d'adapter le traitement.

BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique permet de rechercher des contre-indications ou des précautions particulières à prendre avant de débuter un traitement spécifique.

Il comprend :

— l'étude des fonctions rénales et hépatiques par un bilan biologique standard (clairance de la créatinine, bilan hépatique à la recherche d'une cholestase et d'une élévation de la bilirubine, devant faire adapter les doses d'anthracycline) ;

— l'étude de la fonction cardiaque par une échographie avec une étude de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (une insuffisance cardiaque peut contre-indiquer les anthracyclines) ;

— un bilan neurologique, une neuropathie sévère pouvant entraîner une contre-indication aux alcaloïdes de la pervenche ;

— la recherche d'antécédent néoplasique et de traitement par chimiothérapie et radiothérapie pouvant entraîner des contre-indications à certaines chimiothérapies (par exemple, doses cumulatives d'anthracycline) ou à la radiothérapie, ou majorer la toxicité médullaire d'un nouveau traitement ;

— une sérologie du virus de l'hépatite B est demandée avant un traitement par le rituximab (qui peut entraîner une hépatite aiguë grave en cas de portage chronique) et d'une manière générale avant toute chimiothérapie ou immunothérapie.

Tableau 4-XXX **Conduite à tenir devant un lymphome avant le début du traitement.**

- *Biopsie ganglionnaire ou tissulaire avec congélation systématique et caryotype* : diagnostic du lymphome selon la classification de l'OMS
- *Bilan d'extension* : examen clinique complet, scanner (cervico-)thoraco-abdomino-pelvien, biopsie ostéomédullaire, hémogramme, LDH, bêta-2-microglobuline, albumine, électrophorèse des protides sériques, frottis sanguin
- *Selon le lymphome* : scanner et/ou IRM cérébrale, ponction lombaire, endoscopies digestives, écho-endoscopie digestive. *TEP au* ^{18}*FDG systématique*
- Évaluer le pronostic pour la stratégie thérapeutique : détermination des scores (IPI ou FLIPI…), nouveaux marqueurs phénotypiques ou génétiques
- *Bilan étiologique* : antécédent d'immunosuppression – antécédent de maladie maligne traitée ou non par chimiothérapie et/ou radiothérapie, sérologie VIH, HTLV-1, VHC, autres recherches infectieuses en fonction du type de lymphome
- *Bilan pré-thérapeutique* : ionogramme sanguin, créatinine, bilan hépatique, échographie cardiaque, sérologie VHB

Ce bilan étant effectué, un traitement est envisagé de préférence dans le cadre de protocoles thérapeutiques. La conduite à tenir devant un lymphome avant de débuter le traitement est résumée dans le tableau 4-XXX.

ÉTUDE ANALYTIQUE SELON L'HISTOLOGIE

Depuis les années 1960, plusieurs classifications histologiques des lymphomes ont été proposées. La plus récente, dite de l'OMS, est la seule utilisée actuellement. Elle regroupe l'ensemble des lymphomes qui sont caractérisés précisément selon l'histologie, le phénotype, la cytogénétique et les anomalies moléculaires.

Lymphomes lymphoblastiques

Ces lymphomes s'observent le plus souvent chez les sujets jeunes, sont souvent de type T et s'accompagnent alors volontiers d'atteintes médiastinales parfois compressives pouvant nécessiter un traitement en urgence. Ils atteignent également fréquemment la moelle osseuse, et dans ce cas la distinction avec une LAL est purement sémantique. L'atteinte neuroméningée est fréquente, nécessitant une prophylaxie par chimiothérapie intrathécale et radiothérapie encéphalique.

Le traitement fait appel à des protocoles identiques à ceux des LAL (*voir* p. 174 et suivantes), les facteurs pronostiques de ces pathologies étant largement partagés.

Lymphome de Burkitt

Il s'agit d'un lymphome B rare chez l'adulte en Europe (< 5 p. 100). Il existe une forme endémique en Afrique Noire pour laquelle l'EBV est associé dans 100 p. 100 des cas. La forme occidentale dite sporadique est liée à l'EBV dans 40 p. 100 des cas. Il existe dans la majorité des cas une translocation t(8;14) à l'origine d'un réarrangement entre l'oncogène c-myc et le gène de la chaîne lourde des immunoglobulines (*voir* tableau 4-XXVII).

Il est caractérisé par une prolifération rapide et agressive avec souvent au diagnostic une forte masse tumorale. La présence de volumineuses masses abdominales est fréquente. Les atteintes neuroméningées doivent être systématiquement recherchées par un examen clinique, notamment des paires crâniennes. L'atteinte du nerf dentaire inférieur, relativement fréquente et qui se manifeste par une hypoesthésie de la houppe du menton, est caractéristique. La ponction lombaire est systématique et le scanner ou, mieux, l'IRM cérébrale sont effectués en cas de suspicion clinique.

Le taux des LDH est souvent très élevé, il existe fréquemment un syndrome de lyse spontané qui peut conduire à une insuffisance rénale aiguë. Il doit être recherché systématiquement avant de débuter toute thérapeutique, y compris la corticothérapie.

Dans la mesure du possible, le diagnostic histologique doit être le moins invasif possible pour ne pas retarder la mise en route du traitement. Le diagnostic peut aussi se faire par une étude cytologique d'un épanchement (pleural ou péritonéal), ainsi que par un myélogramme.

Le traitement doit être progressif après prévention et/ou correction du syndrome de lyse qui reste la principale cause de morbidité et de mortalité initiale.

Le traitement de ce lymphome est très intensif et délivre sur environ 4 à 6 mois des cures de chimiothérapie à fortes doses à des intervalles très resserrés. Une prophylaxie neuroméningée par ponction lombaire thérapeutique est systématique. Les protocoles thérapeutiques, selon des schémas dérivés de ceux utilisés en pédiatrie, utilisent les anthracyclines, le cyclophosphamide, l'étoposide, le méthotrexate, et la cytarabine, les deux dernières substances ayant une bonne diffusion neuroméningée puisque utilisées à fortes doses. Ces traitements sont stratifiés selon l'âge et les facteurs pronostiques qui dépendent essentiellement de l'atteinte médullaire, neuroméningée et de la masse tumorale. Grâce à cette chimiothérapie intensive, l'intensification thérapeutique suivie d'allogreffe ou d'autogreffe n'est plus justifiée en première intention. Les formes localisées peuvent être guéries dans environ 90 p. 100 des cas, et les formes diffuses dans plus de 70 p. 100 des cas.

Les rechutes surviennent rarement après un an et, dans ce cas, le pronostic est très mauvais.

Lymphomes à grandes cellules B

Diagnostic positif

Ils représentent environ un tiers de l'ensemble des lymphomes et sont le prototype des lymphomes agressifs. Leurs caractéristiques histologiques et immunologiques sont résumées dans le tableau 4-XXVII.

Ils peuvent toucher les patients de tous les âges. Dans 75 p. 100 des cas, ils sont révélés par une atteinte ganglionnaire. Les atteintes extra-ganglionnaires primitives peuvent toucher tous les organes avec principalement et par ordre décroissant de fréquence les atteintes ORL, digestives, osseuses et cutanées. En dehors des signes tumoraux, il peut exister des manifestations générales à type de sueurs nocturnes, de fièvre, d'amaigrissement. Même en cas de forte masse tumorale, un syndrome de lyse est rarement présent. L'atteinte médullaire peut se traduire par une pancytopénie, l'atteinte hépatique peut modifier le taux des enzymes, notamment entraîner une cholestase qui peut poser des

problèmes thérapeutiques et doit faire adapter les doses des anthracyclines en cas d'hyperbilirubinémie. L'élévation du taux des LDH signe une forte masse tumorale et est l'un des facteurs pronostiques majeur.

Le bilan d'extension n'a rien de particulier par rapport aux autres lymphomes.

Le pronostic va dépendre essentiellement de l'âge, de la dissémination du lymphome, du nombre d'atteinte extraganglionnaire, de l'indice de performance selon la classification de l'OMS, de l'élévation des LDH. L'ensemble permet de déterminer l'IPI (*voir* tableau 4-XXVIII) et de guider le traitement.

Traitement des formes localisées

Les formes localisées avec un index de performance strictement inférieur à 2 et un taux de LDH normal sont traités par une chimiothérapie de type R-CHOP21 pour 6 cures. Le principal facteur pronostique de ces patients, de très bon pronostic, est la présence d'une masse tumorale volumineuse (« bulky », supérieure à 7,5 ou 10 cm), le plus souvent médiastinale. La survie à 5 ans de ces patients est supérieure à 90 p. 100.

Les études démontrant l'absence d'intérêt de la radiothérapie dans cette situation sont nombreuses. Mais il s'agit d'une pratique encore très ancrée dans certains pays, même si la démonstration d'une TEP négative en fin de traitement a fait diminuer le nombre de patients traités par radiothérapie.

Traitement des formes disséminées et/ou de mauvais pronostic (IPI ≥ 1)

Historiquement, le traitement CHOP (*voir* p. 440) délivré pour au moins six cycles tous les 21 jours, donnant des taux de rémission complète d'environ 60 p. 100 avec une survie à 10 ans d'environ 30 p. 100, a longtemps été la référence.

Trois évolutions ont permis dans les 10 dernières années d'améliorer ces résultats :

— l'augmentation de la dose-intensité des deux principaux produits, la doxorubicine et le cyclophosphamide, par la diminution du délai entre deux cures (tous les 14 jours) et/ou l'augmentation des doses (protocoles type ACVBP) ;

— l'intensification de clôture par une chimiothérapie à très fortes doses suivies d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette approche a été validée chez les patients de risque élevé (IPI ≥ 2) ;

— l'association à la chimiothérapie d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab. Ce médicament a une AMM en première ligne en association avec la chimiothérapie dans les lymphomes diffus à grandes cellules B.

Chez les patients de moins de 60 ans, les résultats obtenus avec un traitement de type R-CHOP21, 6 ou 8 cures, sont insuffisants.

Il existe donc une indication formelle à l'utilisation d'une chimiothérapie dose-dense ou dose-intense. Par exemple, le protocole R-ACVBP (délivrant 75 mg/m^2 de doxorubicine et 1 200 mg/m^2 de cyclophosphamide tous les 14 jours lors du traitement d'induction), voire du R-CHOP14 (même chimiothérapie délivrée tous les 14 jours) doivent être préférés.

Pour les patients avec un aaIPI élévé, à 2 ou 3, l'intérêt d'une autogreffe de clôture est débattu.

Ces traitements récents, alliant intensité et rituximab, permettent aujourd'hui d'espérer un taux de survie globale à 5 ans de 80 à 85 p. 100.

Chez le sujet de 60 à 80 ans, le pronostic des lymphomes est en général moins bon quels que soient les autres facteurs pronostiques. L'attitude thérapeutique dépend essentiellement de l'état général du patient, de sa fonction myocardique et de son état hématologique. Un traitement par une immunochimiothérapie comportant une anthracycline (R-CHOP21) est justifié pour 8 cures.

Chez les sujets de plus de 80 ans, l'état général (et nutritionnel) est un déterminant pronostic important. Une évaluation gériatrique est souvent nécessaire avant de décider du traitement. En adaptant les doses d'anthracyclines et de cyclophosphamide, un traitement de type R-miniCHOP21 pour 6 cures est possible. Il faut être particulièrement vigilant dans les premières semaines, la mortalité précoce étant plus élevée que chez les patients plus jeunes. Lorsque le traitement peut être mené jusqu'à son terme, une survie à 3 ans de 50 p. 100 peut être obtenue.

Une prophylaxie neuroméningée par de ponctions lombaires thérapeutiques (Méthotrexate®) est nécessaire en fonction de la localisation initiale (testicule, sein…) et/ou de l'aaIPI (si ≥ 1).

Prise en charge des rechutes et échecs thérapeutiques

Les situations où le pronostic est le plus mauvais sont les maladies progressives pendant la chimiothérapie initiale et les rechutes dans la première année après la fin du traitement. Les rechutes après un traitement initial comportant du rituximab sont aussi de pronostic plus sévère (quasiment tous les patients aujourd'hui).

La seconde rémission complète est souvent difficile à obtenir, le traitement de référence étant le DHAP (*voir* p. 441). Chez les patients de moins de 60 ans, si une deuxième rémission est obtenue, seule une intensification thérapeutique avec autogreffe si elle n'a pas déjà été réalisée ou une allogreffe semblent permettre d'espérer une guérison. Les rechutes tardives à plus d'un an, bien que de pronostic meilleur, bénéficient des mêmes traitements.

Les patients les plus graves (rechute précoce…) ont une probabilité de survie à 2 ans de l'ordre de 20 p. 100. Même dans les cas les plus favorables (rechutes à plus d'un an) et après obtention d'une deuxième rémission complète, la survie sans nouvelle rechute à deux ans est inférieure à 50 p. 100. En cas d'échec du traitement de rattrapage, l'obtention d'une guérison est illusoire. Ces échecs thérapeutiques justifient en centre spécialisé des essais de phase I ou II avec de nouveaux médicaments et/ou des nouvelles approches.

Lymphomes T sans spécificité

Les aspects cliniques, histologiques, pronostiques et thérapeutiques de ce type de lymphome sont moins bien définis que pour les lymphomes B comme en témoigne leur dénomination. Globalement, ils sont de plus mauvais pronostic que les lymphomes à grandes cellules B.

Les lymphomes T périphériques sont caractérisés par un aspect histologique et immunologique mature post-thymique avec expression du CD3 et du récepteur T. Il existe souvent un trou phénotypique (absence d'un ou plusieurs marqueurs T). Leur diagnostic est parfois difficile et des arguments immunologiques et moléculaires sont parfois nécessaires pour les caractériser.

Ils ont une tendance plus importante que les lymphomes B à grandes cellules à se localiser en dehors des ganglions, notamment au niveau de la peau, de la rate et du foie, et de la moelle. Des signes généraux sont également souvent présents avec de la fièvre et des sueurs. Ils peuvent également se compliquer ou être révélés par un syndrome d'activation macrophagique (*voir* p. 28). Parfois, ces manifestations systémiques sont au premier plan malgré un syndrome tumoral peu important.

Les facteurs pronostiques de ces lymphomes sont les mêmes que pour les lymphomes B à grandes cellules. Cependant, le pronostic des lymphomes T est globalement moins bon que celui des lymphomes à grandes cellules B, à facteur de risque identique selon l'IPI.

Le traitement de ces lymphomes est en première intention identique à celui des lymphomes à grandes cellules B (hors le rituximab). L'intérêt d'une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe, voire d'allogreffe, chez les patients de moins de 60 ans est débattu. Le mauvais pronostic de ces lymphomes, lié à leur chimiorésistance, rend urgent le développement de nouvelles approches : nouvelles molécules (dérivés du méthotrexate comme le pralatrexate, inhibiteurs des histones déacétylases comme la romidepsine, anticorps monoclonaux anti-T plus ou moins couplés…).

Lymphomes anaplasiques à grande cellule CD30+ (de phénotype T ou nul)

Ces lymphomes sont de diagnostic difficile histologiquement, en particulier parce que la morphologie peut évoquer un lymphome hodgkinien. Des éléments phénotypiques (EMA+, CD15–, Alk+) mais surtout l'étude cytogénétique, en montrant une translocation t(2;5), ou la présence d'un transcrit NPM-ALK en PCR sont des arguments en faveur du diagnostic.

On distingue deux formes, une forme cutanée primitive et une forme systémique parfois secondaire. La forme cutanée est de bon pronostic, s'accompagnant parfois de régressions spontanées.

Le pronostic de ces lymphomes dans leurs formes primitives et sous réserve de l'expression de la protéine Alk est bon.

Lymphome T γδ hépatosplénique

Il s'agit d'un lymphome qui atteint essentiellement la rate et le foie avec un envahissement des sinus vasculaires hépatiques et spléniques. Ces lymphomes s'accompagnent volontiers de signes généraux et sont souvent associés à des signes d'activation macrophagique. Le pronostic est en général péjoratif en raison d'une résistance à la chimiothérapie et de rechutes précoces réfractaires à tout traitement.

Lymphomes T-NK extranodaux

Le caractère histologique, angiocentrique et angiodestructeur, se traduit cliniquement par une nécrose. Le caractère nécrotique rend parfois le diagnostic histologique du lymphome difficile, et seule une biopsie profonde permet de le caractériser. Les principaux marqueurs phénotypiques sont : CD2+, CD3+ (cytoplasmique), CD56+ et la positivité des marqueurs de cytotoxicité (TiA1+). Les cellules de ces lymphomes sont infectées par le virus EBV (EBER+), la PCR est fréquemment positive dans le sang.

Ce lymphome est principalement localisé au niveau des fosses nasales et se complique fréquemment d'une extension locorégionale délabrante vers la peau, les sinus, la cavité cérébrale.

Ces lymphomes ont en général un mauvais pronostic, avec une chimiorésistance précoce et des rechutes souvent localisées très destructrices. Au cours de ces rechutes, il est fréquent d'observer des tableaux d'activation macrophagique, parfois très importants malgré une masse tumorale faible. Des protocoles faisant appel au méthotrexate et à la L-asparaginase ont permis d'améliorer significativement les résultats. La radiothérapie est souvent utile.

Lymphome T angio-immunoblastique

Il s'agit, avec les lymphomes T sans spécificité, de la forme la plus fréquente en Europe. L'analyse histologique montre une hyperplasie vasculaire associée à la prolifération de cellules T de taille variable. Il existe souvent de nombreuses grandes cellules B CD20+, infectées par l'EBV (LMP+), la prolifération T monoclonale étant parfois en arrière-plan (les études moléculaires sont souvent nécessaires pour la mettre en évidence).

Il se caractérise cliniquement par une atteinte polyganglionnaire avec hépatosplénomégalie. Les signes généraux sont fréquemment associés à de la fièvre, des sueurs. L'atteinte cutanée est classique, soit de type tumoral spécifique, soit de type érythrodermique.

Biologiquement, il existe souvent des stigmates d'auto-immunité avec des anticorps anti-muscles lisses positifs dans presque 80 p. 100 des cas, un test de Coombs positif dans 50 p. 100 des cas, et une hypergammaglobulinémie polyclonale.

Le pronostic des lymphomes T angio-immunoblastiques est difficile à établir. Certaines formes sont peu tumorales et peu évolutives en l'absence de traitement, ou sont bien contrôlées par une corticothérapie à faible dose. Les formes tumorales de ces maladies (lymphome T associé à une hyperplasie B parfois au premier plan) sont traitées par polychimiothérapie comme les autres lymphomes T.

Lymphomes diffus à petits lymphocytes B (lymphome lymphocytique)

Ces lymphomes sont caractérisés par une prolifération lente et une survie spontanée relativement longue (parfois supérieure à 10 ans). Leur distinction avec les leucémies lymphoïdes chroniques est sémantique : ils partagent les mêmes caractéristiques biologiques, le même pronostic et les mêmes traitements.

Ils se caractérisent par des adénopathies souvent disséminées, une infiltration médullaire presque constante et parfois une splénomégalie. Comme les leucémies lymphoïdes chroniques, ils atteignent majoritairement les sujets de plus de 60 ans et ont une évolution lente se déroulant sur plusieurs années, qui peut se faire soit vers une transformation histologique en un lymphome agressif à grandes cellules B, soit vers une progression tumorale avec envahissement extraganglionnaire et médullaire pouvant alors s'accompagner de pancytopénie et de décès par complications infectieuses et hémorragiques.

Le traitement de ces lymphomes n'est pas codifié. Chez les patients jeunes, une immunochimiothérapie de type RFC (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide) est habituellement utilisée. Chez les sujets âgés, les

agents alkylants comme le chlorambucil ou le cyclophosphamide pendant une durée de 6 mois à un an peuvent être utilisés. Le traitement des transformations en grandes cellules B fait appel aux polychimiothérapies identiques à celles des lymphomes B à grandes cellules. Le traitement est souvent rendu difficile en raison de l'atteinte médullaire fréquente par les petites et grandes cellules, les traitements antérieurs qui aggravent la toxicité médullaire de la chimiothérapie.

Lymphomes folliculaires

Diagnostic positif

Il s'agit du prototype des lymphomes indolents, ils représentent 25 à 30 p. 100 de lymphomes non hodgkiniens. La prolifération lymphoïde est faite de petites cellules clivées B organisées en nodules. Dans plus de 80 p. 100 des cas est retrouvée une translocation t(14;18) mise en évidence par le caryotype ou par PCR (réarrangement IgH-Bcl2). La présence de la protéine Bcl2 est mise en évidence par immunohistochimie et permet de faire la différence avec une hyperplasie folliculaire réactionnelle. La classification de l'OMS distingue deux grades en fonction de la richesse en grandes cellules dans les nodules (*voir* tableau 4-XXVII).

Les lymphomes folliculaires surviennent chez l'adulte avec un âge médian aux alentours de 60 ans. Ils se manifestent cliniquement par des adénopathies superficielles ou profondes. Parfois, ils peuvent se présenter par des épanchements des séreuses et/ou des masses abdominales, responsables de compressions digestives ou des voies urinaires. Des atteintes extraganglionnaires, cutanées, hépatospléniques, digestives, pulmonaires, ORL… sont possibles et de diagnostic difficile. Il est obligatoire de faire une biopsie pour en prouver la nature folliculaire.

Le bilan d'extension est le même que celui pratiqué pour les autres types de lymphomes. Cependant la recherche d'une atteinte neuroméningée, exceptionnelle dans ce type de lymphome, n'est pas indispensable en l'absence de signes cliniques. L'atteinte médullaire est fréquente, le plus souvent sous la forme d'îlots paratrabéculaires.

L'évolution est souvent longue (dans des séries historiques, avant l'ère des traitements actuels, la médiane de survie était autour de 8 ans ; elle est probablement supérieure à 15 ans aujourd'hui) et peut se faire soit vers une maladie toujours indolente mais réfractaire au traitement, soit vers une transformation en un lymphome plus agressif caractérisé par l'apparition d'une atteinte extraganglionnaire, ou d'une adénopathie dont le volume augmente rapidement associée à des signes généraux et une élévation importante des LDH. Il ne faut donc pas hésiter à rebiopsier des lésions au cours de l'évolution des lymphomes folliculaires.

Le pronostic de ces lymphomes peut être abordé de deux façons :
— les critères de forte masse tumorale : masse tumorale ganglionnaire ou extraganglionnaire supérieure à 7 cm de diamètre ou plus de trois ganglions de plus de 3 cm de diamètre, syndrome compressif, présence d'épanchements des séreuses, splénomégalie symptomatique, signes généraux (altération de l'état général avec amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes), *performans status* > 1, LDH ou bêta-2-microglobuline élevées ;
— le FLIPI (*voir* tableau 4-XXIX).

Moyens thérapeutiques

De nombreux traitements ont montré leur intérêt, de l'abstention thérapeutique à la greffe de moelle allogénique.
• Abstention thérapeutique : l'indolence de la majorité de ces lymphomes et l'âge de survenue chez des patients souvent âgés rendent raisonnables cette attitude chez des patients avec une maladie limitée sans facteur de mauvais pronostic.
• Radiothérapie : elle peut être (très rarement) proposée dans le stade I sans critère de mauvais pronostic.
• Monochimiothérapie : historiquement, ce sont les alkylants qui ont été développés (chlorambucil). Plus récemment, les analogues des purines ont montré leur efficacité (fludarabine). La bendamustine a récemment eu une AMM dans ce type de lymphome.
• Interféron : utilisé en association, l'interféron α a amélioré les résultats de la chimiothérapie (*voir* p. 440). Il n'est plus utilisé depuis l'avènement du rituximab.
• Polychimiothérapie avec ou sans anthracyclines : les principaux protocoles qui ont montré leur efficacité sont le CVP (*voir* p. 440), le CHOP, le FCM (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone). Aucune n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres, même si des éléments indirects suggèrent une meilleure efficacité (en termes de réponse) du CHOP, et une toxicité (en particulier hématologique) marquée du FCM.
• Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : elle n'est réservée qu'aux formes de mauvais pronostic chez le sujet jeune, en situation de rechute.
• Allogreffe de moelle : son indication peut être discutée en situation de rechute chimiosensible post-autogreffe chez le sujet jeune.
• Immunothérapie : l'intérêt du rituximab (anticorps anti-CD20) a été montré initialement dans les lymphomes folliculaires en rechute, en monothérapie. Ce médicament est aujourd'hui largement utilisé en première ligne et/ou en association avec une polychimiothérapie. Son utilité en entretien chez les patients en première ou en deuxième

rémission est validée. Des anticorps de seconde génération arrivent progressivement.

• Radio-immunothérapie : il s'agit, en France, d'un anticorps monoclonal anti-CD20 radiomarqués à l'yttrium 90. Sa place dans l'arsenal thérapeutique reste difficile à cerner.

• Nouvelles molécules et thérapies ciblées : de très nombreux essais sont en cours chez les patients le plus souvent en rechute. Des résultats récents avec le lénalidomide en monothérapie sont impressionnants et nécessitent d'être confirmés.

Traitement selon les formes cliniques

En l'absence de critère de forte masse tumorale, et quel que soit l'âge, une abstention thérapeutique est justifiée, des études ayant montré son équivalence par rapport à l'interféron α ou aux alkylants (chlorambucil). Les études actuelles tournent autour de la place du rituximab (avec un traitement d'entretien) dans cette situation.

En présence de critères de forte masse tumorale, le traitement de référence est une immunochimiothérapie d'induction suivie d'un traitement d'entretien par le rituximab, une perfusion tous les 2 mois pendant 2 ans. L'immunochimiothérapie initiale est du rituximab associée à une chimiothérapie de type CHOP, CVP ou bendamustine (hors AMM). Le choix se fait en fonction des comorbidités éventuelles (cœur pour les anthracyclines en particulier). L'efficacité (en termes de réponse) est probablement moins bonne pour le CVP, qui est à l'inverse le traitement avec le moins de toxicité.

Tous les patients vont rechuter. En cas d'échec des traitements de première ligne ou à la rechute, la polychimiothérapie doit être modifiée : par exemple, à un traitement initial comportant des anthracyclines (type R-CHOP) succède un traitement avec de la fludarabine (type R-F(C)M) ou de la bendamustine. L'intensification thérapeutique avec autogreffe paraît justifiée dans les situations de rechute chimiosensible chez les sujets jeunes. Le conditionnement de la greffe utilise souvent une association de chimiothérapie classqiue de type BEAM, l'irradiation corporelle totale étant de moins en moins utilisée. Des protocoles utilisant des associations radio-immunochimiothérapique (Z-BEAM utilisant l'anti-CD20 marqué à l'^{90}Y) peuvent être utilisés.

Le traitement des transformations en lymphome B diffus à grandes cellules est fonction de la possibilité de recueillir un greffon de cellules souches, de l'âge des patients (< 60-65 ans), et de l'efficacité de la chimiothérapie d'induction. Une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe après mise en rémission selon des schémas identiques à ceux définis dans les mêmes circonstances pour les lymphomes diffus à petites cellules B est probablement le meilleur traitement.

Lymphomes à cellules du manteau

Ce type concerne 8 p. 100 des lymphomes environ.

La prolifération cellulaire tumorale est composée de cellules B, qui auraient pour équivalents normaux les lymphocytes B originaires de la zone du manteau des follicules du ganglion. Les principales caractéristiques sont rappelées dans le tableau 4-XXVII.

La présentation est hétérogène, touchant le plus souvent les sujets d'environ 60 ans. Le tableau clinique associe des adénopathies périphériques, abdominales, mais rarement médiastinales. L'atteinte médullaire est très fréquente, ainsi que l'atteinte digestive. Les formes digestives isolées sont connues sous le nom de polypose lymphomateuse. Parfois, le lymphome est leucémisé d'emblée avec ou sans adénopathie et/ou splénomégalie, ce qui pose un problème de diagnostic différentiel avec la leucémie lymphoïde chronique.

Le pronostic est évalué par le score MIPI dont il existe plusieurs modalités.

Chez les patients jeunes, le traitement initial doit comporter une induction puis une intensification avec autogreffe. L'induction par du R-CHOP est insuffisante et l'intérêt de polychimiothérapie incluant de la cytarabine à fortes doses (type R-DHAP) est établi. L'objectif doit être d'obtenir une rémission complète moléculaire. Classiquement, l'intensification comporte une irradiation corporelle totale, ce qui est peut-être inutile si le patient est en rémission moléculaire avant l'autogreffe.

Chez les sujets âgés, le traitement initial de référence fait appel à 8 cycles de R-CHOP21 suivi d'un traitement d'entretien par le rituximab pendant 2 ans (hors AMM).

En rechute, le temsirolimus (*voir* p. 432) a l'AMM. Parmi les nouvelles classes thérapeutiques potentiellement utiles, il faut citer les IMID (thalidomide et lénalidomide) (*voir* p. 427), ainsi que le bortézomib.

Une allogreffe de moelle doit être discutée chez les sujets jeunes en rechute post-autogreffe.

Lymphomes B de la zone marginale ganglionnaire

Leurs caractéristiques biologiques sont rappelées dans le tableau 4-XXVII.

La présentation clinique n'a pas de particularité par rapport aux autres lymphomes de bas grade. L'association à l'infection par le virus C est fréquente (*voir* ci-dessous).

Leur traitement n'est pas bien codifié, il n'est pas très différent de celui des lymphomes B à petites cellules.

Lymphomes spléniques de la zone marginale avec ou sans lymphocytes villeux

Il s'agit de l'équivalent splénique du lymphome de la zone marginale ganglionnaire. Les principales caractéristiques sont rappelées dans le tableau 4-XXVII.

Ces lymphomes atteignent en général les sujets âgés, et se manifestent essentiellement par une splénomégalie, parfois une pancytopénie de mécanisme mixte (hypersplénisme, insuffisance médullaire). Les atteintes ganglionnaires sont exceptionnelles.

La démonstration récente du rôle causal de l'hépatite C dans ces lymphomes justifie la réalisation d'une sérologie chez tous les patients.

Ces lymphomes sont généralement indolents, le traitement est donc le plus souvent limité. La splénectomie était un traitement classique. Le rituximab seul ou associé à la fludarabine est souvent très efficace. En cas de séropositivité pour le virus C, un traitement antiviral est justifié.

Lymphome du MALT

Il s'agit de lymphomes développés aux dépens des zones lymphoïdes des muqueuses. Ils atteignent surtout le tube digestif, en particulier l'estomac, mais peuvent toucher les glandes salivaires, la conjonctive, la thyroïde… Une des caractéristiques histologiques est la présence de lésions lympho-épithéliales, traduisant l'envahissement des muqueuses par les lymphocytes tumoraux.

L'étiopathogénie des lymphomes du MALT gastrique est bien connue, en particulier le rôle d'*Helicobacter pylori,* présent dans 80 p. 100 des cas, la lymphomagenèse passant par une stimulation antigénique prolongée par cette bactérie.

Le bilan d'extension nécessite une écho-endoscopie pour préciser l'importance de l'invasion en profondeur et l'éventuelle atteinte ganglionnaire contiguë. Une étude cytogénétique est importante puisque des anomalies comme la translocation t(11;18) ont été montrées d'importance pronostique, en particulier par l'inefficacité quasi constante du traitement éradicateur d'*Helicobacter pylori*.

Le traitement fait appel pour les lymphomes gastriques *H. pylori*+ à un traitement éradicateur classique (bi-antibiothérapie et inhibiteurs de la pompe à protons). Ce n'est qu'en cas d'échec ou dans les formes *H. pylori*– que peut se discuter un traitement chimiothérapique, aujourd'hui non codifié. L'association chlorambucil-rituximab donne des résultats intéressants.

Lymphome lymphoplasmocytaire et immunocytome

Il s'agit d'un lymphome indolent, apparenté à la maladie de Waldenström, leur distinction étant purement sémantique.

Les cellules ont une différenciation plasmocytaire marquée. Il existe une IgM monoclonale sérique.

Il n'y a pas de caractéristique clinique particulière.

La prise en charge thérapeutique n'est pas différente de celle de la maladie de Waldenström.

ÉTUDE ANALYTIQUE SELON LA TOPOGRAPHIE

Les lymphomes peuvent se rencontrer dans tous les organes, mais certaines localisations ont des particularités diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Localisation médiastinale

Une atteinte médiastinale antérieure massive peut se rencontrer, en dehors du lymphome de Hodgkin, essentiellement au cours des lymphomes lymphoblastiques T et à grandes cellules B avec fibrose, et plus rarement au cours de l'évolution d'un lymphome indolent.

Les lymphomes lymphoblastiques sont toujours de type T. Avant la biopsie de la masse médiastinale, il faut s'assurer qu'il n'y a pas d'envahissement médullaire par un myélogramme et/ou neuroméningé par une ponction lombaire.

Les lymphomes à grandes cellules B primitifs du médiastin touchent préférentiellement les femmes jeunes. Ils sont en général initialement localisés au médiastin, parfois avec une atteinte pulmonaire de contiguïté. Leur origine cellulaire est probablement plus proche des lymphomes hodgkiniens que des lymphomes à grandes cellules B classiques. Il existe des formes frontières difficiles à diagnostiquer (*grey-zone lymphoma*).

Ces localisations médiastinales peuvent entraîner des complications aiguës à type de compression (*voir* p. 19). Un traitement anticoagulant peut être débuté lorsqu'il existe des compressions vasculaires.

Ces localisations médiastinales en dehors des complications aiguës initiales n'ont pas, à IPI égal, un pronostic plus péjoratif que les lymphomes d'autres topographies. Le traitement fait appel à la chimiothérapie.

Après traitement, comme dans les lymphomes hodgkiniens, il peut persister des masses résiduelles qui correspondent souvent à des lésions fibronécrotiques sans cellules tumorales. Souvent, seule l'évo-

lution permet de trancher. Cependant, la négativité de la TEP est un élément en faveur d'une disparition des cellules tumorales. En cas de doute, une biopsie peut être proposée.

Localisations abdominales ganglionnaires

Tous les types histologiques peuvent se rencontrer, agressifs ou indolents. La ponction biopsique sous scanner peut apporter parfois des éléments pour le diagnostic, mais souvent les fragments sont insuffisants et, en l'absence d'autres atteintes, il peut être nécessaire de faire une cœlioscopie avec biopsie pour analyser le type cellulaire, l'architecture et faire des études immunophénotypiques, voire génotypiques complètes.

Localisations médullaires

Les lymphomes médullaires purs sont exceptionnels. En revanche, l'atteinte médullaire est habituelle dans les lymphomes indolents et se rencontre dans 50 p. 100 des lymphomes agressifs (petites ou grandes cellules).

L'atteinte médullaire, si elle permet le diagnostic de lymphome, ne dispense pas d'une biopsie ganglionnaire s'il existe un ganglion pathologique, car la classification histologique est difficile à faire sur la moelle. Il est également intéressant de noter que les lymphomes à grandes cellules ganglionnaires peuvent s'accompagner d'une atteinte médullaire à petites cellules, dont la signification pronostique est discutée (transformation d'un lymphome de bas grade ?).

Cette atteinte peut compliquer le traitement en augmentant la durée d'aplasie post-chimiothérapique au moins dans les premières cures.

Lymphomes ORL

Elle est fréquente, représentant environ 10 p. 100 des lymphomes. Les symptômes varient selon la localisation (amygdales, base de la langue, nasopharynx, sinus…).

Il s'agit dans la plus grande majorité des cas de lymphomes à grandes cellules B, souvent localisés. Dans ces formes le traitement fait appel à la chimiothérapie, la radiothérapie étant progressivement abandonnée.

Les lymphomes primitifs des sinus sont particuliers en raison de leur extension locale avec menace pour l'œil par extension à l'orbite, et par leur tropisme pour le système nerveux central. Le traitement de ces lymphomes doit faire pratiquer en plus de la chimiothérapie, des ponctions lombaires prophylactiques ou thérapeutiques avec de la chimiothérapie intrathécale.

Lymphomes des glandes salivaires

Ils peuvent toucher toutes les glandes salivaires, mais préférentiellement la parotide et la glande maxillaire. Il s'agit rarement de lymphomes agressifs, mais plutôt de lymphomes à petites cellules B de la famille des lymphomes du MALT. Le diagnostic est parfois difficile, les lésions histologiques pouvant ressembler à celle du syndrome de Sjögren (souvent sous-jacent). L'atteinte de l'estomac et du poumon est souvent associée. Leur traitement n'est pas codifié, mais fait appel à l'abstention thérapeutique ou au même type de chimiothérapie que celle utilisée pour les lymphomes B à petites cellules.

Lymphomes cérébraux primitifs

On les rencontre plus fréquemment chez les patients immunodéprimés (après transplantation, après chimiothérapie, au cours d'une infection à VIH). Les signes cliniques déficitaires dépendent de la topographie des lésions. Ils sont parfois associés à des signes d'hypertension intracrânienne.

Le diagnostic est suspecté sur les images scanographiques et/ou IRM. Au scanner, il existe en général une image unique, iso- ou hyperdense après injection. À l'IRM, l'aspect typique est celui d'une lésion hypodense en T1 rehaussée après injection de gadolinium et hyperintense en T2. Le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs cérébrales ou avec une toxoplasmose cérébrale est parfois difficile, surtout sur un terrain immunodéprimé. Le diagnostic nécessite donc une biopsie stéréotaxique. L'histologie est toujours agressive. Ces lymphomes restent en général localisés au système nerveux central, avec dissémination aux méninges et parfois à l'œil.

Le traitement doit suivre plusieurs règles. Initialement, une corticothérapie est nécessaire pour diminuer l'œdème et les signes neurologiques déficitaires. Est associée une chimiothérapie par voie systémique qui passe la barrière méningée, avec du méthotrexate à forte dose et/ou de la cytarabine également à forte dose. Un traitement local par ponction lombaire (méthotrexate, cytarabine, corticoïdes) doit y être associé, après disparition des signes d'hypertension intracrânienne. La radiothérapie est discutée en première ligne à cause de la toxicité à long terme. La place de l'intensification avec autogreffe en première ligne ou après rechute reste à établir.

Localisations méningées

Elles sont fréquentes au cours des lymphomes agressifs et doivent donc faire partie du bilan systématique de ces lymphomes. Les

lymphomes à localisations médullaires, testiculaires, mammaires, osseuses, sinusiennes et cérébrales sont plus à risque. Elles sont également plus fréquentes chez les patients immunodéprimés. Elles se manifestent rarement par des signes méningés, mais plutôt par une atteinte des paires crâniennes avec paralysie oculomotrice et anesthésie de la houppe mentonnière qui doit systématiquement être recherchée.

Au cours d'authentiques atteintes méningées, la ponction lombaire peut être normale ou montrer une simple hyperprotéinorachie. L'IRM, dans ces cas-là, peut aider au diagnostic en montrant une infiltration et un épaississement des méninges. Le traitement de ces localisations fait appel aux ponctions lombaires avec du méthotrexate, de la cytarabine et des corticoïdes avec une fréquence rapprochée jusqu'à normalisation du liquide céphalorachidien, plus ou moins associées à des chimiothérapies du même type que celles utilisées pour les atteintes du système nerveux central.

Localisations épidurales

Il s'agit le plus souvent de compressions liées à une extension par contiguïté d'atteintes osseuses ou ganglionnaires. Il faut savoir les dépister sur un syndrome radiculaire, avant les signes d'irritation médullaire. L'intervention chirurgicale peut aggraver la symptomatologie neurologique, elle est donc réservée aux formes épidurales isolées. Dans le cas contraire, un traitement par corticoïdes et chimiothérapie est préférable. Il doit être suivi éventuellement d'une radiothérapie dont l'indication et les doses sont fonction de l'histologie, et de l'éventualité ultérieure d'une irradiation corporelle totale.

Lymphomes pulmonaires

Les formes histologiques les plus fréquentes sont les lymphomes de type MALT et les lymphomes à grandes cellules, qui sont le plus souvent des transformations des premiers.

Les caractéristiques cliniques sont non spécifiques, la toux étant le signe le plus constant. Radiologiquement, il s'agit le plus souvent d'une opacité alvéolaire de taille moyenne (< 5 cm) ou de nodules bilatéraux multiples. La prise en charge et le traitement ne sont pas différents que leurs équivalents extrapulmonaires.

Une forme rare de lymphome B, la granulomatose lymphomatoïde, touche préférentiellement le poumon. Il s'agit d'un lymphome agressif, angiocentrique, riche en lymphocytes T et constamment lié à l'EBV. Les manifestations extrapulmonaires sont fréquentes (cutanées,

neurologiques…). Le pronostic est mauvais, avec une chimiorésistance quasi constante.

Lymphomes digestifs

Ils sont fréquents et peuvent faire partie de l'évolution de nombreux lymphomes indolents ou agressifs. Les lymphomes primitifs du tube digestif ont des particularités cliniques, évolutives et thérapeutiques parfois propres.

Les lymphomes à grandes cellules B du tube digestif se manifestent par des signes digestifs non spécifiques (douleurs abdominales, occlusions, hémorragies…). Le diagnostic se fait sur des biopsies endoscopiques ou parfois après une laparotomie effectuée dans un contexte d'urgence. Le traitement fait appel à la chimiothérapie du même type que pour les lymphomes à grandes cellules B ganglionnaires. Le risque de nécrose tumorale avec complication chirurgicale (hémorragies, perforation) à l'induction du traitement est faible ; il n'est donc pas nécessaire et conseillé de faire une exérèse tumorale avant le début de la chimiothérapie. Celle-ci doit être prudente, de préférence sans corticoïdes, pour ne pas masquer les signes cliniques d'une éventuelle complication et pour ne pas augmenter les risques infectieux et les complications opératoires si une intervention était nécessaire. Le pronostic de ces lymphomes, quand ils sont localisés, est excellent.

Les lymphomes de Burkitt ont fréquemment une atteinte digestive. La première cure de chimiothérapie doit être faite à faible dose et de façon progressive pour éviter les complications chirurgicales (perforation digestive).

Les lymphomes associés aux muqueuses digestives (MALT) sont le plus souvent à petites cellules, mais peuvent se transformer en grandes cellules et alors être plus agressifs. Les signes cliniques digestifs sont non spécifiques (douleurs, nausées, hémorragies chroniques, douleurs abdominales, troubles du transit) et rarement révélés par une complication chirurgicale. Le diagnostic est le plus souvent fait sur une fibroscopie. Le bilan d'extension doit être systématique et complet, comme pour tout lymphome. L'extension des lésions et l'atteinte des ganglions de voisinage sont au mieux évaluées par une écho-endoscopie.

Les lymphomes méditerranéens sont caractérisés par une prolifération lymphoïde diffuse à tout l'intestin grêle sans intervalle de muqueuse saine. La maladie des chaînes lourdes α est la plus fréquente. La prolifération lymphoïde B est dans ce cas initialement polyclonale puis monoclonale et les cellules B synthétisent des chaînes lourdes α de structures anormales. Le rôle étiopathogénique de *Campylobacter jejuni* a été récemment démontré. Le tableau clinique est celui d'une

malabsorption avec entéropathie exsudative. Le diagnostic se fait par une biopsie digestive qui montre l'infiltrat lymphoïde d'abord superficiel, puis, avec l'évolution, de plus en plus profond envahissant la paroi. Les ganglions mésentériques peuvent être atteints. Le traitement fait appel à une antibiothérapie qui peut faire régresser la maladie dans les stades initiaux. Pour les stades tardifs, il n'y a pas de traitement codifié, la chimiothérapie semble être le traitement de choix.

La polypose lymphomateuse est la forme digestive des lymphomes à cellules du manteau. Les lésions sont souvent disséminées sur tout le tube digestif avec des intervalles de muqueuses saines. L'atteinte colique est constante. L'atteinte digestive peut être isolée. Les signes cliniques sont non spécifiques (douleurs abdominales, hémorragies…). Le diagnostic se fait par les examens endoscopiques. La biopsie retrouve l'infiltration tumorale composée de cellules de même cytologie et de même phénotype que celles des lymphomes à cellules du manteau. Le traitement pose le même problème que pour les lymphomes à cellules du manteau ganglionnaires.

Les lymphomes T du tube digestif sont très rares. Ils siègent essentiellement au niveau de l'intestin grêle. La clinique est dominée par les complications digestives à type de perforations ou d'occlusions. Parfois, ils s'accompagnent d'un tableau de malabsorption. Le diagnostic se fait sur une pièce opératoire, ou beaucoup plus rarement par biopsie de l'intestin grêle. L'infiltrat est composé de cellules T périphériques de type agressif associées à la présence de lymphocytes T intra-épithéliaux de phénotype anormal. Ils sont parfois associés à une maladie cœliaque, pas nécessairement symptomatique avant l'apparition du lymphome. Le traitement n'est pas codifié et reste décevant, ce lymphome étant de très mauvais pronostic.

Lymphomes hépatiques

Ils sont rarement primitifs, sauf les lymphomes Tγδ hepatospléniques. Ils se manifestent le plus souvent par une tumeur hépatique. Biologiquement, on retrouve souvent une cholestase souvent isolée. L'insuffisance hépatocellulaire est rare. Le diagnostic se fait par une biopsie transcutanée, le plus souvent guidée par l'échographie. Il s'agit le plus souvent de lymphomes agressifs. La présence d'une cholestase et/ou d'une insuffisance hépatocellulaire pose un problème thérapeutique, car elle doit faire diminuer les doses d'anthracycline.

Lymphomes cutanés

Il existe de nombreux types de lymphomes cutanés. Ils sont dominés par les lymphomes T épidermotropes et les lymphomes B.

Les lymphomes T épidermotropes sont caractérisés par un envahissement de l'épiderme. Il s'agit essentiellement du mycosis fongoïde qui est un lymphome indolent, se manifestant cliniquement par des lésions d'abord non spécifiques (lésions eczématiformes, plaques érythémato-squameuses) composées à l'histologie d'un infiltrat de cellules lymphoïdes de petite taille, matures, peu spécifiques. L'évolution peut se faire vers l'apparition de plaques infiltrées, de tumeurs, de lésions érythrodermiques. Le bilan d'extension évalue l'étendue des lésions cutanées, et recherche les atteintes viscérales possibles. La présence de cellules tumorales sanguines de même phénotype d'aspect caractéristique cérébriforme définit le syndrome de Sézary, qui est, en revanche, de pronostic redoutable. Le traitement du mycosis fongoïde est d'abord local, pendant de nombreuses années (PUVAthérapie, Caryolysine® locale). Pour les formes plus agressives, les traitements par polychimiothérapie, interféron α, rétinoïdes, inhibiteurs des histones déacétylases ont une efficacité inconstante et rarement complète. L'intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe peut être indiquée et est discutée dans les cas où il existe une transformation histologique en un lymphome plus agressif, en général de type anaplasique.

Les lymphomes anaplasiques cutanés primitifs sont particuliers par l'absence d'expression de la protéine Alk retrouvée dans les formes ganglionnaires. Le pronostic est bon, les formes avec une atteinte cutanée disséminée et/ou une atteinte viscérale étant plus mauvaises.

La classification des lymphomes B cutanés primitifs est complexe. Globalement, il existe des lymphomes à petites cellules (malheureusement appelés « centro-folliculaires » alors qu'ils n'ont rien de commun avec un lymphome folliculaire primitif) qui se présentent avec une tumeur cutanée unique érythémateuse, peu infiltrée, d'évolution lente. Les lésions sont essentiellement alors sur la tête et le tronc. Le pronostic est bon, l'évolution lente faisant que ces patients ne requièrent que peu ou pas de traitement. À l'inverse, il existe des lymphomes B agressifs, plutôt à grandes cellules, se présentant avec des nodules érythémateux, avec fréquemment des localisations multiples et/ou extracutanées. La localisation préférentielle est sur les membres inférieurs, ce qui est un facteur de mauvais pronostic.

ÉTUDE ANALYTIQUE SELON LE TERRAIN

Lymphomes du sujet âgé

Certains types histologiques sont plus fréquents chez le sujet âgé : lymphome lymphocytique, lymphome diffus à grandes cellules B… D'autres sont rarissimes comme le lymphome lymphoblastique ou le lymphome anaplasique.

Les lymphomes du sujet âgé n'ont pas de caractéristiques particulières, et la répartition en sous-groupes pronostiques est le plus souvent identique avant et après 60 ans.

L'âge est un facteur pronostique péjoratif dans le lymphome : par exemple, après 60 ans, le pronostic des patients avec un lymphome diffus à grandes cellules B est moins bon par rapport à une population plus jeune.

Ce mauvais pronostic est essentiellement lié à l'impossibilité chez le sujet âgé de délivrer une dose-intensité suffisante. Des caractéristiques intrinsèques aux lymphomes survenant chez les patients âgés expliquent aussi leur plus mauvais pronostic. Certains traitements, parce que trop toxiques, sont contre-indiqués chez ces patients, comme l'intensification suivie d'autogreffe. La prise en charge spécifique de ces patients nécessite aussi le développement de stratégies visant à limiter la morbidité des traitements chez ces patients à haut risque.

Lymphomes pédiatriques

Il s'agit chez l'enfant uniquement, de lymphomes agressifs et quatre types histologiques sont prédominants : lymphome de Hodgkin, lymphome de Burkitt, lymphome lymphoblastique, lymphome diffus à grandes cellules B. À noter aussi la fréquence relative des lymphomes anaplasiques.

Ils sont rares avant l'âge de 2 ans. Les formes extraganglionnaires sont plus fréquentes que chez l'adulte, en particulier les masses digestives des lymphomes de Burkitt.

Le bilan d'extension est identique à l'adulte, le myélogramme remplaçant souvent la biopsie ostéomédullaire.

Les résultats des traitements sont excellents chez l'enfant, expliqués par la possibilité de délivrer des doses-intensités plus importantes chez l'enfant par rapport à l'adulte. Cela explique que même dans les cas les plus graves, une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe ne soit pas systématiquement planifiée.

Syndromes lymphoprolifératifs chez les patients transplantés

Leur apparition est dépendante du degré d'immunosuppression. Il s'agit le plus souvent de lymphoproliférations B liées au virus EBV. Rarement, ces lymphoproliférations ont un phénotype T.

D'un point de vue clinique, la prolifération B peut apparaître rapidement après la greffe, surtout après une forte immunosuppression. Le tableau clinique associe des adénopathies et des localisations qui peuvent toucher tous les organes (foie, cerveau, poumon, séreuse…), et est associé dans le sang à l'apparition de cellules hyperbasophiles B

et à une hypergammaglobulinémie d'abord polyclonale avec ensuite apparition de pics monoclonaux.

Dans d'autres cas, également précocement après la transplantation, un tableau plus modéré avec adénopathies, fièvre, mais sans atteinte viscérale peut apparaître.

Enfin, un lymphome peut se développer plusieurs années après la greffe, volontiers dans un site extraganglionnaire (cerveau, tube digestif).

L'histologie est variable. Le plus souvent il s'agit de lymphoproliférations B polymorphes, voire monomorphes, avec différenciation plasmocytaire. Les caractéristiques histologiques ne sont pas toujours corrélées à la clonalité B, qui n'est d'ailleurs pas toujours retrouvée. Les cellules tumorales sont souvent infectées par le virus EBV.

D'un point de vue thérapeutique, il est indispensable, quand cela est possible, d'arrêter ou de diminuer l'immunosuppression. Le traitement des formes précoces est le rituximab en monothérapie qui peut induire des rémissions complètes prolongées. En cas d'échec ou de formes tardives, une immunochimiothérapie est indiquée (R-CHOP).

Le pronostic dépend essentiellement du terrain, de la date de survenue de la tumeur, de son agressivité, de la réponse à l'arrêt de l'immunosuppression, et à un moindre degré de l'aspect histologique et de la clonalité.

Lymphomes au cours de l'infection par le VIH

Depuis la généralisation des thérapies antirétrovirales actives, l'incidence des lymphomes chez les patients infectés par le VIH a diminué, en particulier pour certains types histologiques (lymphome de Burkitt…).

Les lymphomes sont de type Burkitt ou diffus à grandes cellules chez les patients plus immunodéprimés. Les localisations extraganglionnaires et notamment cérébrales sont plus fréquentes que chez les patients non infectés par le VIH.

Le traitement comporte deux aspects : une polychimiothérapie qui devrait pouvoir être la même que celle utilisée chez le patient non-VIH à gravité identique, et la mise en route d'un traitement antirétroviral efficace. Grâce à cette stratégie, le pronostic chez ces patients s'est considérablement amélioré, en particulier pour ceux ayant un lymphome diffus à grandes cellules. En revanche, le pronostic des patients avec un lymphome de Burkitt est toujours mauvais.

Un problème de la chimiothérapie est la toxicité hématologique, beaucoup plus fréquente sur ce terrain. Une prophylaxie anti-infectieuse doit être poursuivie.

À part, le lymphome primitif des cavités qui touche aussi bien la plèvre que le péricarde ou le péritoine. Il est beaucoup plus fréquent

chez le sujet séropositif pour le VIH, mais peut aussi se développer chez les patients séronégatifs pour le VIH, souvent sur le site d'inflammation chronique ancienne (par exemple pneumothorax thérapeutique chez un ancien tuberculeux). Il est lié à HHV8 et EBV. Le diagnostic est fait par la cytologie de l'épanchement, classiquement il n'y a pas de masse tumorale. Les cellules sont CD20– et expriment de manière inconstante un autre marqueur B, le CD79a. Le pronostic de ce lymphome est mauvais.

Lymphomes liés au virus HTLV-I

Ils sont rares en France. Ils surviennent chez les patients infectés au cours de l'allaitement maternel dans des zones d'endémie (Caraïbes, Japon, Afrique). La maladie est liée à la prolifération de lymphocytes T CD4+ activé qui ont intégré de façon clonale le virus HTLV-I.

D'un point de vue clinique, l'atteinte cutanée est très fréquente, mais tous les organes peuvent être touchés. L'hypercalcémie est fréquente au diagnostic et caractéristique de ce type de lymphomes.

On distingue schématiquement des formes à évolution lente, permettant de longue survie sans traitement et à l'opposé, des formes lymphomateuses et leucémiques avec atteinte viscérale, élévation des LDH, hyperlymphocytose, hypercalcémie qui sont de très mauvais pronostic. Les chimiothérapies sont peu efficaces, permettant parfois la mise en rémission complète, mais pour une courte durée. La chimiothérapie aggrave l'immunosuppression et ainsi augmente le risque d'infection opportuniste (anguillulose maligne, pneumocystose, toxoplasmose, infection à CMV…).

PRISE EN CHARGE

Le diagnostic posé, le traitement mis en route dans le cadre de protocoles thérapeutiques, le patient doit être surveillé. Cette surveillance a lieu le plus souvent entre le domicile du patient et le service d'hématologie en hôpital de jour ou en consultation.

Effets secondaires pendant le traitement

Le patient doit être prévenu des effets secondaires des chimiothérapies.

Les effets secondaires sont rappelés dans le chapitre 7 et doivent être recherchés. Il faut cependant insister sur les nausées et vomissements qui doivent être prévenus pour permettre au patient de garder un bon confort de vie et une alimentation normale. La chute des cheveux est quasiment systématique, en particulier dans toutes les associations

comportant des anthracyclines. La mucite est aussi un effet secondaire très fréquent, d'intensité variable.

La neutropénie post-chimiothérapie est surveillée en général à domicile par des hémogrammes répétés et en cas de fièvre. Le plus souvent, il s'agit de neutropénie peu profonde et de courte durée (environ 5 jours) qui peut donc être traitée au domicile. Les facteurs de croissance peuvent être utiles pour diminuer cette période.

Un bon état nutritionnel, la surveillance et la prévention des effets secondaires des chimiothérapies permettent de respecter l'intensité du traitement, paramètre qui a sans doute un rôle pronostique important.

Surveillance de l'efficacité thérapeutique

Lymphomes agressifs

Pendant la chimiothérapie, l'examen clinique permet souvent de juger de l'efficacité thérapeutique. À mi-traitement, il est important d'évaluer la réponse, cliniquement et par des examens complémentaires (scanner, radiographie du thorax, biopsie ostéomédullaire…). Les non-réponses ou l'évolution sous traitement doivent alors faire considérer le patient en échec thérapeutique. L'intérêt de l'évaluation précoce par TEP est discuté actuellement.

À la fin du traitement d'induction, la réponse doit être évaluée de façon précise, en reprenant tous les examens complémentaires positifs au diagnostic. Les critères de réponse sont bien codifiés (tableau 4-XXXI). La TEP est maintenant intégrée à ces critères et doit être systématiquement réalisée en fin de traitement dans le cas d'un lymphome à grandes cellules B.

Lymphomes indolents

La réponse est souvent plus lente et une rémission complète n'est pas toujours recherchée avant l'arrêt du traitement. Les critères de réponse de Cheson sont aussi utilisés pour les lymphomes indolents (*voir* tableau 4-XXXI). La TEP reste en évaluation dans ces lymphomes mais semble être particulièrement intéressante, en particulier pour les lymphomes folliculaires.

Surveillance post-thérapeutique

Surveillance de la rechute

La rechute des lymphomes agressifs survient en général pendant les deux premières années après la fin du traitement. Les patients doivent

Tableau 4-XXXI **Critères de réponse des lymphomes (dits « critères de Cheson »).**

Plusieurs situations sont distinguées

- *La rémission complète (RC)* : disparition de toutes les anomalies cliniques, biologiques et morphologiques initiales ; la biopsie ostéomédullaire si elle était positive au diagnostic doit être normale. La TEP (lymphome à grandes cellules B, et/ou si examen initial positif) doit être négatif
- *La rémission complète incertaine (RCu)* : persistance d'images morphologiques anormales (> 15 mm), mais diminution de plus de 75 p. 100 de l'ensemble des masses initiales (mesure bidimensionnelle)

  Cette notion a disparu, ces patients étant classés RC ou RP en fonction de la TEP
- *La rémission partielle (RP)* : régression tumorale entre 50 et 75 p. 100 (il peut ou non y avoir une preuve histologique de la persistance du lymphome) ou persistance d'une atteinte médullaire ou extraganglionnaire en situation de RC ganglionnaire. La TEP montre la persistance de fixations
- *La maladie stable* : régression tumorale de moins de 50 p. 100 sans progression (y compris à la TEP)
- *La maladie progressive* : augmentation de volume d'un site initial par rapport au nadir de diminution (> 20 p. 100) ou apparition d'une nouvelle lésion dans un site non initialement atteint

donc être suivis tous les 3 mois pendant cette période, avec un examen clinique complet, et des examens complémentaires biologiques à chaque consultation (hémogramme, CRP, LDH). Un contrôle de l'imagerie (TDM) est réalisé tous les 6 mois. Au-delà de 2 ans, le rythme de la surveillance devient semestriel. Une TEP négative n'est pas recontrôlée.

Le suivi des lymphomes indolents est identique, le risque de rechute étant cependant toujours aussi important au-delà de 2 ans.

Surveillance des effets secondaires tardifs

La possibilité de rechute très tardive et le risque de développer un deuxième lymphome ou une autre tumeur solide, d'une part, et la survenue de complications tardives post-chimiothérapie, d'autre part, justifient une surveillance à vie après l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires tardifs sont fonction des traitements (chimiothérapie, greffe…) reçus et sont détaillés dans le chapitre 7. Cette surveillance ne nécessite pas, en l'absence de signes cliniques d'appel, d'examens complémentaires particuliers.

La qualité de vie des patients doit être systématiquement évaluée dans tous ces domaines.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 357.

AUTRES HÉMOPATHIES MALIGNES

B. Varet et F. Suarez

SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS T

Leucémie prolymphocytaire T

Elle se présente le plus souvent comme une leucémie lymphoïde chronique B, hormis le fait que les cytologistes avertis notent habituellement l'aspect atypique des lymphocytes, plus polymorphes et aux noyaux plus contournés. C'est l'immunophénotypage qui permettra d'affirmer le diagnostic. L'étude cytogénétique montre le plus souvent l'accumulation d'anomalies particulières. L'évolution se fait généralement en deux phases : une première phase cliniquement latente où la lymphocytose augmente lentement ; une deuxième phase d'évolution rapide, avec des symptômes cliniques et une lymphocytose rapidement croissante.

La pentostatine (Nipent®) (*voir* p. 416) a une activité très spécifique dans cette affection, mais les injections doivent être hebdomadaires. L'alemtuzumab (MabCampath®) (*voir* p. 420), un anti-CD52, peut compléter son action et doit être utilisé en cas d'échec de la pentostatine. Les deux traitements sont profondément immunosuppresseurs. Les récidives, souvent résistantes au traitement initial, sont la règle. L'allogreffe doit être discutée chez les patients de moins de 65 ans ayant un donneur HLA identique. En l'absence de donneur, une autogreffe peut aussi être proposée et semble améliorer la survie globale chez les patients en bonne réponse après un traitement cytoréducteur.

Syndrome des « grands lymphocytes à grains »

Il se traduit inconstamment par une hyperlymphocytose modérée. Le symptôme qui conduit le plus souvent au diagnostic est une neutropénie sévère ou modérée, chronique. Il peut s'y associer une anémie macrocytaire rentrant dans le cadre d'un tableau d'anémie réfractaire. Cliniquement, en dehors d'éventuelles infections bactériennes, rares, on peut observer des manifestations articulaires inflammatoires. D'autres manifestations rares sont possibles comme une hypertension artérielle pulmonaire. Le diagnostic est suspecté par l'examen des

lymphocytes du sang qui montre un excès de lymphocytes de grande taille et granuleux. L'immunophénotypage montre qu'il y a un excès de lymphocytes T, généralement CD8 et l'étude du remaniement du TCR montre dans la moitié des cas l'existence d'une population clonale T. Ce tableau peut accompagner une polyarthrite rhumatoïde active ou éteinte (classique syndrome de Felty) et d'autres complications (hypertension artérielle pulmonaire). En l'absence de complication infectieuse, le pronostic est généralement excellent et l'évolution très lente, voire totalement stable. Il existe des formes où la population lymphocytaire est NK et qui sont généralement plus agressives. Le traitement dans les formes symptomatiques peut utiliser la ciclosporine et surtout le méthotrexate à petites doses hebdomadaires comme dans la polyarthrite rhumatoïde. Le cyclophosphamide paraît plus efficace, mais expose à plus de risque à long terme. L'utilisation de G-CSF peut aussi être utile dans certains cas avec neutropénie menaçante.

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS/ MYÉLODYSPLASIQUES

Ils sont identifiés dans la nouvelle classification de l'OMS (*voir* p. 163) à l'intersection entre les syndromes myéloprolifératifs chroniques et les syndromes myélodysplasiques dont ils partagent plusieurs caractéristiques.

Leucémie myélomonocytaire chronique

La leucémie myélomonocytaire chronique est de loin la moins rare. Elle peut se présenter surtout comme un syndrome myélodysplasique avec une cytopénie unique (anémie, neutropénie, thrombopénie) ou une bi- ou tricytopénie. Les monocytes sont augmentés (> 1 000/mm^3 sur plusieurs hémogrammes, parfois guère plus, fluctuants d'un hémogramme à l'autre). L'examen soigneux du frottis va souvent montrer une discrète myélémie, des anomalies de maturation des polynucléaires neutrophiles. Le myélogramme montre un aspect de syndrome myélodysplasique à type d'anémie réfractaire ou d'AREB, avec un excès de monocytes. L'autre présentation est plus myéloproliférative avec une hyperleucocytose, une franche myélémie faisant évoquer une leucémie myéloïde chronique. L'hydroxyurée (Hydréa®) peut rendre service dans ces formes pour réduire l'hyperleucocytose. L'excès de monocytes est généralement franc, ce que l'on ne voit pas dans la leucémie myéloïde chronique. Le myélogramme montre un aspect identique à celui de la forme plus myélodysplasique. Le caryotype et la biologie moléculaire permettent d'écarter la leucémie myéloïde chronique.

Le pronostic est variable, essentiellement dépendant du pourcentage de blastes dans la moelle comme dans les syndromes myélodysplasiques. L'évolution la plus habituelle est une transformation progressive en leucémie aiguë myélomonocytaire de très mauvais pronostic. Il semble que la présentation plutôt cytopénique ou plutôt proliférative n'ait pas d'influence sur le pronostic.

Leucémie myéloïde chronique atypique

La leucémie myéloïde chronique atypique est beaucoup plus rare. On y observe une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophiles et myélémie, sans monocytose. À la différence de la leucémie myéloïde chronique, il y a souvent d'emblée une anémie macrocytaire arégénérative et une thrombopénie. Le myélogramme montre un aspect différent de celui de la leucémie myéloïde chronique, plus proche d'un syndrome myélodysplasique et généralement de type AREB. L'évolution est celle d'une AREB vers une hémopathie aiguë myéloïde secondaire de très mauvais pronostic, d'autant qu'il s'agit généralement de patients âgés.

Autres syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques

L'anémie sidéroblastique avec hyperplaquettose avec ou sans mutation V617F de JAK2 n'est pas exceptionnelle (*voir* les syndromes myélodysplasiques). D'autre part, toutes sortes d'associations sont possibles, hyperplaquettose avec anémie et myélofibrose sans splénomégalie myéloïde, autres myélodysplasies avec hyperplaquettose, passage d'un tableau de myélodysplasie à un syndrome myéloprolifératif inclassable…

Autres hémopathies myéloïdes rares

La leucémie à polynucléaires neutrophiles est caractérisée par une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, sans myélémie ou avec une myélémie minime, une splénomégalie, le tout sans explication réactionnelle, sans augmentation des autres lignées, sans myélodysplasie au myélogramme. Il n'y a pas de chromosome Philadelphie, ni son transcrit. Il faut écarter une tumeur maligne sécrétrice de G-CSF. Le pronostic est sombre.

La mastocytose systémique, définie par l'accumulation systémique de mastocytes s'accompagne de symptômes cliniques variables, les plus évocateurs étant des lésions cutanées et osseuses. Une splénomégalie est fréquente. Des symptômes biologiques d'autres hémopathies myéloïdes peuvent être associés (monocytose, myélodysplasie,

tableau de splénomégalie myéloïde. Une mutation activatrice de c-Kit (D816V) est fréquente. L'association à une éosinophilie doit faire évoquer la translocation FIP1L1-PDGFRA (*voir* ci-dessous) et sa présence justifie un traitement par l'imatinib (Glivec®). Sinon, certains analogues des purines (cladribine, Leustatine®) ou l'interféron peuvent avoir une certaine efficacité.

Le syndrome hyperéosinophilique. On sait que ce syndrome peut être lié à une anomalie des cellules myéloïdes, ou être réactionnel à une pathologie lymphoïde T clonale, ou non. Parmi les formes myéloïdes, certaines peuvent être rapportées à une pathologie myéloïde clonale du fait d'une anomalie cytogénétique médullaire, mais c'est une circonstance rare. D'autres s'individualisent par une translocation cryptique intrachromosomique entre le récepteur entre le gène du récepteur du PDGF et un gène appelé FIP1L1. Cette translocation a été découverte grâce à l'efficacité inattendue de l'imatinib (Glivec®). Cette forme s'accompagne volontiers d'une hyperéosinophilie et d'un excès de tryptase. Il existe manifestement des syndromes myéloprolifératifs à éosinophiles dont l'anomalie moléculaire causale reste à découvrir. Le traitement repose sur l'imatinib (à essayer même si le transcrit FIP1L1-PDGFRA n'est pas décelé), l'hydroxyurée ou l'interféron.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 357-358.

APLASIE MÉDULLAIRE

A. Buzyn

DÉFINITION

L'aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative, définie par l'appauvrissement du tissu myéloïde, sans anomalie qualitative des cellules. Elle est attribuée à une raréfaction des cellules souches totipotentes et/ou une diminution de leurs capacités d'autorenouvellement, de prolifération et de différenciation en précurseurs de chaque lignée hématopoïétique.

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Critères cliniques

On suspecte une insuffisance médullaire devant des signes de pancytopénie qui associent :

— une anémie, se traduisant par une asthénie, une pâleur, une dyspnée, un souffle systolique et parfois des douleurs angineuses ;

— une thrombopénie se traduisant par un purpura, des ecchymoses, des épistaxis pouvant précéder des hémorragies digestives ou cérébroméningées redoutables ;

— une leuconeutropénie favorisant les infections ORL (angines ulcéronécrotiques), respiratoires, cutanées et souvent des septicémies à bacilles à Gram négatif d'origine digestive, ou à levures.

Par définition, il ne doit pas y avoir de syndrome tumoral.

Critères biologiques

L'hémogramme montre à des degrés variés :

— une anémie normochrome normocytaire ou faiblement macrocytaire arégénérative ;

— une thrombopénie exposant à un risque hémorragique immédiat en dessous de 20×10^9/l ;

— une neutropénie inférieure à $1,7 \times 10^9$/l, qui est un critère de gravité de la maladie lorsqu'elle est inférieure à $200/mm^3$.

Les atteintes dissociées portant sur deux lignées ou bicytopénies peuvent être la forme débutante d'une aplasie médullaire.

Le myélogramme doit être fait rapidement. Il met en évidence une moelle pauvre ou désertique et élimine un envahissement par des cellules lymphoblastiques ou myéloblastiques (diagnostic différentiel de leucémie aiguë), ou une myélodysplasie (moelle riche avec dysmorphies cellulaires).

Toutefois, il n'est pas exceptionnel que la moelle ne soit pas pauvre au niveau du sternum alors qu'elle est déserte ailleurs. La relative richesse en érythroblastes morphologiquement normaux contrastant avec la réticulocytopénie et surtout la rareté des mégacaryocytes doivent attirer l'attention.

La biopsie médullaire doit confirmer le diagnostic en éliminant un envahissement métastatique ou une fibrose médullaire, et en montrant des logettes vides de tissu myéloïde, riches en adipocytes. Il peut persister quelques îlots lymphoïdes et quelques plasmocytes.

Il existe des formes de diagnostic difficile lorsque la moelle est hétérogène, pauvre dans un territoire, riche dans un autre. Il n'est pas

rare que le myélogramme sternal soit riche (sauf généralement en mégacaryocytes) contrastant avec une moelle pauvre en crête iliaque postérieure. Chez les personnes âgées, l'involution centripète de la moelle avec l'âge peut rendre la biopsie médullaire en crête iliaque postérieure difficile à interpréter.

Il faut alors s'aider des techniques isotopiques : la scintigraphie médullaire au ^{99}Tc, à l'indium, qui confirment la pauvreté de la moelle, et/ou la cinétique du fer 59 qui montre une décroissance plasmatique du fer ralentie, une incorporation globulaire diminuée et une fuite du fer vers les réserves.

APLASIE MÉDULLAIRE, HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE ET MYÉLODYSPLASIE

L'incertitude quant au mécanisme des aplasies médullaires, maladie intrinsèque des cellules souches ou résultat d'une agression (immunologique ?) extérieure n'est pas éclaircie par les relations entre ces trois pathologies.

• On sait depuis la description de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) (*voir* p. 337) que cette maladie myéloïde clonale peut évoluer d'une symptomatologie essentiellement hémolytique périphérique (liée à un déficit des protéines de membranes contrôlant l'activation du complément) vers une aplasie médullaire. Le suivi des patients traités efficacement par immunosuppresseurs pour aplasie médullaire a montré qu'ils peuvent développer une hémoglobinurie paroxystique nocturne clinique, ou seulement biologique, avec mise en évidence d'une population « HPN » plus ou moins importante. La conséquence pratique est qu'il faut rechercher un clone HPN par cytométrie de flux au diagnostic et au cours du suivi des aplasies médullaires.

• Le diagnostic différentiel entre aplasie médullaire et myélodysplasie non sidéroblastique et sans excès de blastes n'est pas toujours aisé. Il existe en effet des aplasies médullaires à moelle hétérogènes, riches dans certains territoires, pauvres dans d'autres. La description anatomopathologique de signes de dysplasies des cellules myéloïdes chez des patients dont les mêmes cellules ne paraissent pas anormales aux cytologistes n'est pas exceptionnelle. Le problème est particulièrement fréquent chez les sujets âgés dont la richesse médullaire diminue physiologiquement notamment au niveau de la crête iliaque postérieure. Dans ces situations, les lames de frottis médullaire doivent être relues par un cytologiste averti, le diagnostic de myélodysplasie sans anomalie morphologique des cellules myéloïdes ne pouvant être accepté. Les autres éléments qui permettent le diagnostic différentiel sont l'étude isotopique de

l'érythropoïèse par le fer 59, mais qui est longue et complexe, et surtout la scintigraphie médullaire à l'indium et au technétium, qui permet d'objectiver l'hétérogénéité de la richesse médullaire d'une aplasie, dont le profil est différent de celui d'une myélodysplasie. La numération des cellules CD34 circulantes a été plus récemment proposée pour ce diagnostic différentiel (diminuée dans les aplasies médullaires et non dans les myélodysplasies).

• Le problème est parfois insoluble, car il existe d'indiscutables aplasies médullaires où l'on retrouve une anomalie cytogénétique clonale dans les cellules myéloïdes et que, à l'inverse, certaines myélodysplasies essentiellement à type d'anémie réfractaire simple, peuvent répondre à un traitement immunosuppresseur.

BILAN

Bilan étiologique

Prise médicamenteuse, contact avec des toxiques, antécédents récents d'hépatite et dosage des transaminases, recherche de clone HPN (test de Ham-Dacie, immunophénotypage) (tableau 4-XXXII).

Bilan pré-thérapeutique

Il cherche à minimiser les risques inhérents aux transfusions itératives, l'allo-immunisation anti-HLA (qui rend inefficace les transfusions de plaquettes) et le risque de transmission d'agents viraux (pouvant tous deux compliquer une allogreffe ultérieure). Il doit être effectué dès que le diagnostic est porté et comprend :

— groupage érythrocytaire au phénotype complet (ABO, Rhésus, Kell, Duffy), RAI ;

— typage HLA et typage HLA de la fratrie si âge inférieur à 55 ans ;

— sérologies virales VIH, HTLV-I, hépatites B et C, CMV ;

— recherche de foyers infectieux potentiels (ORL, stomatologiques, cutanés, gynécologiques [stérilets]).

Il cherche également à définir les critères de gravité. Deux index de gravité sont régulièrement employés (tableau 4-XXXIII).

PRINCIPES DU TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique des aplasies médullaires comprend deux volets complémentaires.

Tableau 4-XXXII **Étiologie des aplasies médullaires.**

Congénitales • Maladie de Fanconi (mutation dans le complexe FANC) • Dyskératose congénitale (mutation du complexe télomérase)
Acquises • Maladie de Marchiafava-Micheli (hémoglobinurie paroxystique nocturne) • Thymomes (association rare)
Toxiques **Médicaments** *Toxicité dose-dépendante* : • antimitotiques, antimétabolites *Toxicité démontrée, non systématique* : • chloramphénicol (irréversible), thiophénicol (réversible), phénylbutazone, amidopyrine, hydantoïnes, sulfamides, sulfonamides, sulfonylurées, antithyroïdiens de synthèse, sels d'or, pénicillamine, colchicine, dérivés arsenicaux et mercuriels, ticlopidine, interférons *Toxicité non prouvée ou très rare* : • acétazolamide, allopurinol, amodiaquine, ampicilline, amphotéricine B, antihistaminiques (pyrinamine, chlorphéniramine), anti-inflammatoires (indométacine, ibuprofène, salicylamide), carbamazépine, chlordiazépoxyde, cimétidine, méprobamate, méticilline, méthyldopa, phénothiazine, phénylindanédione, quinine, quinacrine, streptomycine, tétracycline, thiocyanate, sels de bismuth **Autres agents** • Benzène, toluène, solvants volatils industriels, teintures capillaires, colles (par le biais de solvants aromatiques) • Insecticides (lindane, chlordane, organophosphorés) • Agents physiques (radiations ionisantes, rayons γ, rayons X, radio-isotopes) en fonction de la dose reçue
Infectieuses • Hépatites non A, non B, non C, VIH (mécanisme direct ?) • Parvovirus B19 chez des patients immunodéprimés, syndrome hémophagocytaire au cours d'une infection sévère
Idiopathiques

Traitement symptomatique

Une bonne prise en charge symptomatique effectuée dès le diagnostic suspecté joue un rôle majeur dans l'amélioration à court terme du pronostic des aplasies sévères.

Tableau 4-XXXIII **Index de gravité d'une aplasie médullaire.**

Index de Camita

Il définit une aplasie médullaire sévère comme la présence à deux reprises des paramètres suivants dans une moelle hypocellulaire (moins de 25 p. 100 de cellules ou moins de 50 p. 100 de cellules dont moins de 30 p. 100 de cellules hématopoïétiques) :

- réticulocytes < 1 p. 100
- neutropénie < 0,5 × 10^9/l
- thrombopénie < 20 × 10^9/l

Index du groupe français d'étude des aplasies médullaires (Najean)

= 0,35 A + 0,15 B + 0,20 C + 0,14 D + 0,53 E + 2,1 F – 3,7 G

où

A : pourcentage des cellules myéloïdes de la moelle en ponction
B : taux des réticulocytes (10^9/l)
C : taux des polynucléaires neutrophiles (10^6/l)
D : taux des plaquettes (10^9/l)
E : délai entre les premiers signes et l'évaluation (en mois)
F : sexe (homme = 1, femme = 2)
G : gravité du syndrome hémorragique, coté de 1 à 4 (rien, purpura, saignement muqueux, hémorragies digestives, hémorragies au fond d'œil)

Interprétation

< 20, le pronostic est immédiatement très sévère

20 à 40, il s'agit d'aplasie sévère

40 à 60, la gravité immédiate est modérée

> 60, il n'y a pas de gravité immédiate

> 80, le diagnostic est douteux

Traitement substitutif transfusionnel

Il doit chercher à éviter au maximum l'allo-immunisation et la transmission d'agents viraux. Les culots globulaires doivent être phénotypés et tous les produits sanguins doivent être déleucocytés. Les plaquettes doivent venir dans la mesure du possible de donneurs uniques (1 CPA/transfusion) et n'être transfusées que si nécessaire (syndrome hémorragique clinique). En cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes, les plaquettes peuvent être prélevées chez des donneurs HLA avoisinants. On peut cependant, en cas d'urgence hémorragique, transfuser des plaquettes de pool, fractionnées dans la journée (1 U/10 kg de poids, par transfusion, 1 à 3 fois par jour).

Traitement anti-infectieux

Si les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 200/mm^3, on doit devant toute fièvre, sans attendre le résultat bactériologique, choisir une

antibiothérapie parentérale à large spectre (bêtalactamine ou céphalosporine de troisième génération ou uréidopénicilline + aminoside). En cas de fièvre persistante, on peut associer un antifongique. Les décontaminations digestives sont préconisées par certains si la neutropénie est très profonde. L'isolement en milieu stérile (flux laminaire) ne peut s'envisager que pour passer un cap limité dans le temps avant une allogreffe de moelle.

Traitement curatif

Il doit se faire en milieu spécialisé et repose sur le traitement immunosuppresseur actuellement de référence, associant sérum antilymphocytaire et ciclosporine A (tableau 4-XXXIV).

En cas d'aplasie sévère ou résistante au traitement médical chez des sujets de moins de 55 ans, on doit s'orienter vers la greffe de moelle allogénique qui permet d'espérer 70 p. 100 de survie à 2 ans s'il existe un donneur dans la fratrie, moins de 50 p. 100 avec un donneur non apparenté.

Les androgènes (*voir* p. 390) sont généralement proposés aux patients qui n'ont pas répondu au traitement immunosuppresseur et qui ne peuvent être greffés (âge trop élevé, absence de donneur). Ils peuvent

Tableau 4-XXXIV **Traitement sérum anti-lymphocytaire + ciclosporine + corticoïdes** (*voir* p. 385 pour les effets secondaires).

Le traitement classique associe :

- *sérum antilymphocytaire* pendant 5 jours :
  - ATG (lapin) : 3,5 mg/kg/j
  - ou ALG (cheval) : 15 mg/kg/j
- *ciclosporine* (Néoral®) : 4 mg/kg/j per os en 2 prises de J5 à J30 (3 mois), en cas d'efficacité pendant 1 an, puis décroissance progressive
- *méthylprednisolone* (Solu-Médrol®) : 2 mg/kg/j IV de J1 à J5, puis *prednisone* (Cortancyl®) : 1 mg/kg/j à diminuer sur une période de 1 mois

Schéma d'administration

Sérum antilymphocyaire

J1 ------------------------- J5

Solu-Médrol®

J1 ------------------------- J5

Cortancyl®

J5 ---------------------- J30

Ciclosporine

J5 --- J90 ou plus

permettre d'excellentes réponses et même des guérisons, même dans les formes sévères ou très sévères.

Résultats

Lorsqu'une aplasie médullaire s'améliore spontanément et rapidement, il faut penser à une origine toxique et, chez l'enfant, à une aplasie transitoire prémonitoire d'une LAL qui se manifeste quelques semaines ou quelques mois plus tard. Après traitement immunosuppresseur, environ 50 p. 100 des patients ont une amélioration de leur hémogramme dans un délai de 1 à 6 mois (généralement 3 mois), voire 12 mois pour certains (mais on sait que dans ce délai 10 p. 100 des aplasies médullaires s'améliorent spontanément). Environ 30 p. 100 des patients normalisent leur numération. Les aplasies de moyenne gravité répondent le mieux au sérum antilymphocytaire. Les patients les plus jeunes (< 20 ans), ayant des aplasies médullaires très sévères (polynucléaires neutrophiles inférieurs à $0,2 \times 10^9$/l et infections ou hémorragies) ont un très mauvais pronostic (mortalité supérieure à 50 p. 100 à 1 an) et sont de mauvais répondeurs au sérum antilymphocytaire. Cela en fait un groupe de choix pour l'allogreffe de première intention.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 358.

HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE (OU MALADIE DE MARCHIAFAVA-MICHELLI)

A. Buzyn

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une maladie connue de longue date malgré sa rareté. Elle se situe à la frontière de deux pathologies, l'aplasie médullaire et les syndromes myélodysplasiques. Les progrès dans la compréhension de la physiopathologie ont permis une avancée thérapeutique récente.

DÉFINITION

Il s'agit d'une maladie liée à l'expansion clonale d'une ou de plusieurs cellules souches porteuses d'une mutation somatique acquise du gène PIG-A (*Phosphatidyl Inositol Glycane* ou GPI de classe A). Cette expansion se développe souvent au sein d'une moelle hypoplasique atteinte par des mécanismes auto-immuns cellulaires tels qu'observés au cours de l'aplasie médullaire, mais est aussi observée « de novo ». La pathologie se traduit par une hémolyse chronique acquise et/ou des thromboses veineuses de localisations atypiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le gène PIG-A est situé sur le chromosome X (Xp22) et plus de 100 mutations différentes de ce gène ont été décrites à ce jour. On peut retrouver plusieurs mutations chez le même patient. La mutation du gène PIG-A induit un défaut ou une diminution de synthèse du GPI. Le GPI est une molécule d'ancrage de nombreuses protéines membranaires dont deux (CD55 et CD59) sont essentielles dans la protection des cellules d'origine hématopoïétique (leucocytes, plaquettes et érythrocytes) vis-à-vis de l'action lytique du complément. En effet, la cascade du complément abouti à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (CAM ou CD5b-9) qui est normalement inhibé par le CD59 (appelé également DAF pour *Decay Accelerating Factor*). Le CD55 (appelé MIRL pour *Membrane Inhibitor of Reactive Lysis*) accélère de son côté la production de l'enzyme de clivage du CD3 (la CD3 convertase) qui participe à la cascade. En l'absence de GPI, les cellules sanguines et, en particulier, les érythrocytes deviennent alors anormalement sensibles à l'action du complément activé ce qui résulte essentiellement en une hémolyse intravasculaire chronique caractéristique de la maladie. Cette hémolyse permanente peut s'exagérer au cours de la nuit en raison de l'acidose nocturne physiologique d'où le nom de la maladie. Au niveau des plaquettes déficitaires en GPI, la cascade du complément induit un mécanisme d'activation qui ne conduit pas à la lyse mais qui pourrait pour partie expliquer les accidents thromboemboliques. Le mécanisme des relations entre hémoglobinurie paroxystique nocturne et aplasie reste assez mystérieux.

DIAGNOSTIC

Il s'agit d'une pathologie rare (entre 7 et 15 cas/an/million d'habitants). Entre 10 et 30 p. 100 des patients avec une aplasie médullaire traitée par immunosuppresseurs vont développer une hémoglobinurie

paroxystique nocturne. L'introduction de ces traitements a donc sensiblement augmenté l'incidence de la maladie.

Le diagnostic doit être cliniquement évoqué devant des tableaux variés :

— une thrombose veineuse de localisation atypique (sus-hépatique ou syndrome de Budd-Chiari, splénique, cérébrale, mésentérique, portale, rénale, cave inférieure) ;

— des signes fonctionnels inexpliqués (douleur abdominale, spasme œsophagien, douleur sternale, dysfonction érectile, dysphagie, asthénie) ;

— une hémoglobinurie (urines foncées surtout le matin) parfois associée à une insuffisance rénale.

Diagnostic biologique

L'hémogramme met en évidence une hémolyse à prédominance intravasculaire, à Coombs érythrocytaire direct négatif et sans anomalie morphologique des hématies sur le frottis. Les polynucléaires ▶ neutrophiles et les plaquettes sont volontiers abaissés. **Le diagnostic repose sur la cytométrie de flux**, technique sensible et spécifique qui a rendu obsolète les tests classiques à l'acide (Ham-Dacie) et au sucrose (Crosby). Cet examen apporte des éléments qualitatifs et quantitatifs importants pour le diagnostic et le suivi de la maladie. L'utilisation de différents anticorps permet de mettre en évidence un ou plusieurs clones déficitaires en au moins deux molécules de surfaces portées par le GPI. Différentes populations cellulaires doivent être étudiées : érythrocytes (CD55 et CD59), monocytes (CD14), et polynucléaires (CD16, CD66, CD24). Le diagnostic est retenu si le clone déficitaire en CD55/CD59 est supérieur à 5 p. 100.

Le pourcentage de neutrophiles et monocytes déficients en molécules GPI-dépendantes est important pour l'évaluation, car il n'est influencé ni par la lyse, ni par les transfusions. L'importance du clone de granulocytes déficitaires en GPI (> 50 p. 100) semble corrélée à l'augmentation du risque de thrombose.

La recherche d'un clone HPN doit être systématique dans le bilan diagnostic d'une aplasie médullaire, mais aussi régulièrement au cours du suivi à long terme d'une aplasie médullaire, même guérie, car le clone peut apparaître de nombreuses années après le diagnostic.

FORMES CLINIQUES

Le diagnostic est souvent difficile à poser car la maladie présente des formes cliniques variées. Il s'agit d'une maladie de l'adulte jeune dont l'âge médian au diagnostic est de 33 ans (6 à 82 ans).

Les formes pédiatriques sont rares et d'évolution sensiblement équivalente à celle de l'adulte.

On distingue la forme classique avec une hémolyse intravasculaire chronique au premier plan, la forme diagnostiquée dans le cadre d'une insuffisance médullaire (au diagnostic ou au cours du suivi), et enfin la forme infraclinique sans signe d'hémolyse mais avec la présence d'un clone détectable en cytométrie de flux, associée à une maladie médullaire sous-jacente. Cette distinction a un intérêt essentiellement thérapeutique.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne dans sa forme symptomatique met en jeu le pronostic vital essentiellement en raison du risque de thrombose sévère le plus souvent veineuse, parfois artérielle.

Chez la femme enceinte, le risque thromboembolique veineux, infectieux et d'évolution vers une aplasie médullaire est augmenté, ce qui explique une morbidité et une mortalité élevées.

ÉVOLUTION

L'évolution de la maladie est en général lentement progressive avec une expansion progressive du clone déficitaire en GPI et une aggravation de l'hémolyse. La maladie qui peut compliquer une aplasie médullaire traitée, peut aussi évoluer vers une aplasie médullaire. Un lien entre hémoglobinurie paroxystique nocturne et risque de développer une LAM a été évoqué, mais semble un événement rare. De même, de rares cas de rémission spontanée ont également pu être rapportés (jusqu'à 10 p. 100 dans une des plus importantes séries).

Les patients ont parfois des crises paroxystiques aiguës, souvent post-infectieuses, avec une hémolyse accrue nécessitant des transfusions.

Près de 4 patients sur 10 vont présenter un épisode de thrombose veineuse au cours de la maladie.

La médiane de survie avant l'arrivée d'un traitement spécifique était de 10 à 15 ans après le diagnostic.

La thrombose est la cause du décès dans 50 p. 100 des cas.

Les patients se plaignent d'une qualité de vie diminuée en raison de la fatigue chronique et des douleurs abdominales.

TRAITEMENT

Traitements classiques

Le traitement repose sur les transfusions sanguines, le risque d'hémochromatose étant naturellement compensé par la perte chronique de fer par l'hémoglobinurie.

La prescription préventive d'acide folique doit être systématique. La supplémentation en fer est parfois nécessaire (perte de fer urinaire par l'hémolyse), mais prudente pour ne pas augmenter brutalement le taux d'hémoglobine, ce qui favorise les thromboses.

Les anticoagulants peuvent être proposés en prophylaxie secondaire car leur rôle en prophylaxie primaire reste discuté.

Les immunosuppresseurs ne se discutent qu'en cas d'aplasie médullaire au premier plan de la symptomatologie (anémie sans hyper-réticulocytose associée).

Les corticoïdes se discutent dans les épisodes d'hémolyse aiguë dont ils réduisent la durée et la sévérité, mais ne semblent pas avoir leur place dans le traitement de fond.

Les androgènes peuvent être intéressants pour le traitement de l'anémie, mais ont beaucoup d'effets secondaires (*voir* p. 390) et font courir, là aussi, le risque de thromboses.

Les indications de l'allogreffe de moelle sont réservées aux patients avec insuffisance médullaire sévère ou hémoglobinurie paroxystique nocturne avec complications sévères (accidents thromboemboliques mettant en jeu le pronostic vital). Cependant ces indications devraient diminuer avec le nouveau traitement disponible pour ces patients avec hémoglobinurie paroxystique nocturne sévère.

Nouveau traitement

L'éculizumab (Soliris®) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé se liant à la protéine C5 du complément, inhibant son clivage en C5a et C5b. Il inhibe ainsi l'hémolyse intravasculaire tout en préservant les composants précoces de l'activation du complément nécessaires à l'opsonisation des microorganismes. Son bénéfice clinique a été démontré chez les patients avec hémoglobinurie paroxystique nocturne présentant un antécédent de transfusion et relève donc classiquement de cette indication. Il semble réduire le risque de thromboses.

Il s'agit d'un traitement très onéreux, astreignant (car il ne faut jamais l'arrêter en raison du risque d'hémolyse aiguë), et exposant les patients à un risque d'infection sévère à méningocoque.

Poser l'indication d'un traitement par éculizumab relève donc d'une décision de réunion de concertation multidisciplinaire d'hématologie.

Le schéma d'administration est le suivant :

— vaccination obligatoire par le vaccin anti-méningococcique tétravalent ACWY135 (disponible en ATU nominative) au moins 2 semaines avant le début du traitement. Le certificat de vaccination est obligatoire ;

— antibioprophylaxie par pénicilline V (Oracilline®) 1 million d'unités × 2 /j pendant toute la durée du traitement ;

— phase initiale : 600 mg/injection IV toutes les semaines pendant 4 semaines, puis 900 mg/injection IV la cinquième semaine ;

— phase d'entretien : 900 mg/injection IV tous les 15 jours à vie.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'infections à méningocoque, avoir une carte de surveillance patient et un guide patient remis par leur praticien.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 358.

PURPURA THROMBOCYTOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE

F. Lefrère et B. Varet

DÉFINITION

Le purpura thrombocytopénique immunologique est une thrombocytopénie périphérique due à des anticorps antiplaquettes (généralement des auto-anticorps). Il peut être aigu, guérissant spontanément en quelques semaines, ou chronique. Il est impossible lors du diagnostic de distinguer entre ces deux évolutivités possibles.

Une nouvelle terminologie internationale a vu le jour en 2009 et à instituer le terme « purpura thrombocytopénique immunologique primitif » pour les formes supposées auto-immunes sans pathologie associée au détriment du terme « purpura thrombocytopénique idiopathique » (terme à présent désuet). Le terme primitif est à opposer aux formes secondaires de purpura thrombocytopénique immunologique (tableau 4-XXXV).

DIAGNOSTIC

Les circonstances de diagnostic sont variées : syndrome hémorragique sévère, syndrome hémorragique limité à un purpura pétéchial et/ou ecchymotique, examen systématique.

Tableau 4-XXXV **Purpura thrombocytopénique immunologique (PTI) : nouvelles terminologies (2009).**

PTI primitif
– Thrompocytopénies < 100 × 10^9/l
– Pas de causes identifiées
– Diagnostic d'exclusion
PTI secondaires ou associés à :
– lupus
– VIH
– immuno-allergie médicamenteuses
– *Helicobacter pylori* (rare)
– lymphoproliferation (LLC, lymphomes…)
– déficit immunitaire humoral congénital
À part
– Allo-immun fœto-maternel
– Purpura post-transfusionnel

Le diagnostic est facile dans les seules formes à prendre véritablement en considération car justifiant une décision thérapeutique : les thombocytopénies avec moins de 50 000 plaquettes/mm^3. En effet :

— l'hémogramme montre une thrombocytopénie isolée sans autre anomalie. Il s'agit d'une thrombocytopénie vraie, retrouvée aussi bien sur citrate que sur EDTA, et confirmée par la rareté des plaquettes sur le frottis. Les autres lignées sont normales hormis une éventuelle anémie par carence martiale. Toute autre anomalie de l'hémogramme doit faire douter du diagnostic ou rechercher une pathologie associée ;

— le myélogramme montre une moelle riche, notamment en mégacaryocytes, et normalement équilibrée d'autre part, sans anomalie morphologique ;

— l'exploration étiologique est négative cliniquement, pas de splénomégalie ; biologiquement (normalité de la vitesse de sédimentation) ; absence d'anomalie de la coagulation plasmatique (TP, TCA, fibrine) ; pas de prise de médicaments susceptibles d'entraîner une thrombocytopénie immuno-allergique (en cas de prise de médicament suspect, l'arrêt du traitement entraîne la guérison en quelques jours s'il s'agit d'une thrombocytopénie immuno-allergique) ; négativité des sérologies VIH et d'hépatite C ; absence d'anticorps antinucléaires.

Les autres examens recommandés sont un test de Coombs érythrocytaire (et non plaquettaire) à la recherche d'un syndrome d'Evans associé et éventuellement un breath-test à la recherche d'une infection gastrique par l'*Helicobacter pylori*, agent parfois incriminé dans la genèse d'un purpura thrombocytopénique immunologique (lié à une « antigénicité » croisé, élément controversé). Un dosage des immunoglobulines sériques à la recherche d'un rare déficit immunitaire humoral congénital parfois sous-jacent peut également être recommandé. Et

Tableau 4-XXXVI **PTI : probabilités évolutives en fonction du délai depuis le diagnostic.**

	Délai depuis le diagnostic	Évolution spontanément favorable
PTI « récent »	< 3 mois	Possible
PTI « persistant »	Entre 3 et 12 mois	En diminution progressive (< 5 p. 100 après 6 mois)
PTI « chronique »	> 12 mois	Nulle

selon le contexte on complètera avec un test de grossesse, la recherche d'anticorps antiphospholipides.

La description des phases de la maladie ou ses circonstances diagnostiques ont été récemment revisitées (tableau 4-XXXVI).

En l'absence d'autres symptômes cliniques ou cytologiques, les autres sérologies souvent envisagées (CMV, EBV…) sont tout à fait inutiles.

Noter que la recherche d'anticorps antiplaquettes est inutile, car il existe des purpuras thrombocytopéniques auto-immuns sans anticorps antiplaquettes décelables et que l'on retrouve, par les techniques actuelles, des anticorps antiplaquettes dans d'autres pathologies que le purpura thrombocytopénique immunologique.

CONDUITE À TENIR

Initiale (au diagnostic)

Elle dépend de la sévérité de la thrombocytopénie et de son retentissement clinique.

S'il existe un syndrome hémorragique franc, ou pour certains même en l'absence de syndrome hémorragique si les plaquettes sont inférieures à 20 000/mm^3, mise en route d'un traitement soit par les corticoïdes, soit par les gammaglobulines à fortes doses (*voir* p. 395).

L'essai contrôle réalisé en France comparant ces deux thérapeutiques montre une efficacité un peu plus rapide des gammagloblines à fortes doses mais pas de différence dans l'importance des hémorragies. La corticothérapie a l'avantage d'être moins onéreuse.

Aucune de ces deux thérapeutiques, même avec une corticothérapie de 3 semaines puis dégressive n'a d'influence sur la probabilité de récidive (« passage à la chronicité »).

Si les plaquettes sont supérieures à 20 000/mm^3 (et inférieures à 50 000/mm^3), et qu'il n'y a pas de syndrome hémorragique sévère (limité à un purpura pétéchial ou absent ce qui est généralement le cas) l'abstention est légitime. La corticothérapie est souvent néanmoins prescrite. Elle peut en effet entraîner une ascension du chiffre des plaquettes et sa normalisation, mais on sait que ce résultat est la plupart du temps transitoire, comme dans les formes plus profondes.

▶ Au-dessus de 50 000 plaquettes/mm^3, il y a consensus pour ne pas traiter.

Les semaines suivantes

Un traitement a été débuté (corticoïdes ou gammaglobulines à fortes doses) **et la thrombocytopénie s'est corrigée plus ou moins complètement**. Avec les deux traitements, sauf sans doute si le purpura thrombopénique devait guérir spontanément (ce qui est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte), les plaquettes vont redescendre plus ou moins rapidement à leur taux initial, plus rapidement si les gammaglobulines seules ont été utilisées. S'il n'y a qu'un syndrome hémorragique modéré ou pas de syndrome hémorragique, l'abstention est raisonnable et il faut la maintenir pendant 6 à 12 mois avant d'envisager la splénectomie. Si le syndrome hémorragique est sévère, le traitement initialement efficace est souvent repris. Il est cependant probablement plus logique de passer à une autre thérapeutique pour éviter une corticothérapie au long cours à fortes doses (si la corticothérapie était initialement utilisée) ou parce que la réponse pourrait être davantage prolongée si les gammaglobulines ont été initialement utilisées seules. Une alternative est d'essayer un traitement par le danazol (Danatrol®). Certains utilisent aussi la dapsone (Disulone®) qui permet dans certains cas la régression de la thrombocytopénie (sans doute en entraînant une hémolyse par oxydation des globules rouges qui détournent les macrophages de leur activité phagocytaire des plaquettes), mais cette correction cesse avec l'arrêt du médicament. Noter que la ribavirine peut avoir les mêmes conséquences. L'intérêt de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) et celui de nouvelles molécules stimulant le récepteur à la thrombopoïétine sont en cours d'exploration.

Un traitement a été initié et a été inefficace.

- *Si le syndrome hémorragique était discret ou absent*, l'abstention est légitime jusqu'à la splénectomie.
- *Si le syndrome hémorragique était franc*, il est logique d'essayer les corticoïdes si les gammaglobulines ont été inefficaces et réciproquement. Si ce deuxième traitement est inefficace on se retrouve dans la situation précédente.

• *Si ni les gammaglobulines, ni les corticoïdes ne sont efficaces et que le syndrome hémorragique est sévère*, il s'agit d'une forme rare de purpura thrombocytopénique primitif grave (moins de 10 p. 100 des cas). Il est donc légitime d'essayer simultanément gammaglobulines à fortes doses et corticoïdes, et éventuellement un immunosuppresseur comme le cyclophosphamide ou l'azathioprine (Imurel®). La splénectomie en urgence n'est en principe pas recommandée. Elle reste le meilleur traitement à visée curative.

Aucun traitement n'a été débuté parce que le syndrome hémorragique était absent ou modéré. Il faut surveiller l'évolution en renouvelant les recommandations pour éviter les risques hémorragiques (pas de traitement antiagrégant [aspirine], pas d'intramusculaire, pas d'activité sportive traumatisante) et attendre le cinquième mois. Il faut alors réaliser une étude de la durée de vie des plaquettes en autotransfusion (en l'absence de réponse thérapeutique à un immunosuppresseur, on ne peut être rigoureusement certain du mécanisme périphérique de la thrombocytopénie) et organiser la splénectomie si la durée de vie confirme le mécanisme périphérique. L'intérêt de prendre en compte le siège de la séquestration est discuté, car même si la probabilité de réponse est plus faible en cas de séquestration autre que splénique pure, la splénectomie reste le meilleur moyen d'obtenir une guérison définitive.

Place du rituximab. L'anticorps monoclonal humanisé anti-CD20 est souvent envisagé. Des essais contrôlés font état de « seulement » 25 p. 100 de patients ayant pu se passer de la splénectomie ou d'un autre traitement avec un recul réduit à 3 ans (surtout efficace pour les sujets jeunes et peu antérieurement traités)… Son indication en alternative à la splénectomie demeure très discutable.

Analogues de la thrombopoïétine (TPO). Formes orale ou injectable (SC) stimulant la production médullaire des plaquettes au point de dépasser leur hyper-destruction périphérique. Ils sont efficaces dans 70 p. 100 des cas (car la thrombopoïétine endogène est consommée par ses récepteurs), mais très couteux et sans effet curatif. Ils sont à réserver aux formes sévères persistantes ou chroniques en échec thérapeutique (*voir* ci-dessous).

Transfusions de plaquettes. Elles sont inefficaces dans ces formes de thrombocytopénies périphériques (à réserver aux rares hémorragies engageant le pronostic vital).

Selon l'évolution après splénectomie

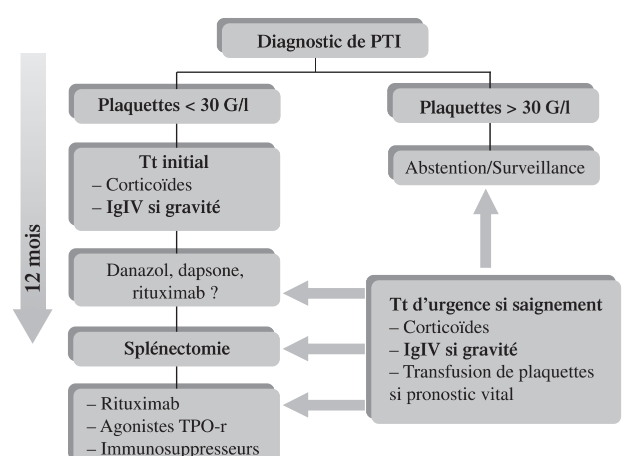
Après splénectomie, le chiffre des plaquettes se normalise, le plus souvent rapidement. Plus le chiffre des plaquettes est élevé une semaine après splénectomie, plus la probabilité de guérison définitive est grande. Il arrive toutefois que le chiffre des plaquettes ne s'élève que modeste-

ment pour revenir aux chiffres initiaux ou y revienne après une correction complète. Il faut alors mettre en route une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg pendant 3 semaines, puis à dose régressive. Il est fréquent que cela permette une guérison définitive. Si ce n'est pas le cas, il s'agit d'un purpura thrombocytopénique primitif d'autant plus préoccupant que le syndrome hémorragique est plus marqué. Il est toutefois très fréquent que la splénectomie, même si elle ne permet pas l'amélioration du chiffre des plaquettes, entraîne une diminution très importante du syndrome hémorragique. Dans cette situation, les immunosuppresseurs méritent d'être essayés sans qu'il soit possible de proposer une attitude préférentiellement à une autre (corticoïdes à fortes doses pendant quelques jours, cyclophosphamide [Endoxan®] 100 ou 150 mg/j per os pendant plusieurs semaines ou en « bolus », azathioprine [Imurel®]), faute d'études comparatives. Une alternative peut aussi consister en l'administration au long cours d'analogues de la TPO qui éviteraient les risques leucémogènes des immunosuppresseurs mais pour un coût très élevé (*voir* p. 500).

Il arrive qu'aucun traitement immunosuppresseur ne soit efficace et que la thrombocytopénie se corrige spontanément au bout de plusieurs mois ou années. Certains patients vivent parfaitement bien avec les chiffres de plaquettes < 20 000/mm^3 et un purpura pétéchial et/ou ecchymotique.

Un arbre décisionnel thérapeutique est proposé par un centre français de références « cytopénies auto-immunes » (figure 4-8).

Figure 4-8 **Arbre décisionnel thérapeutique proposé. Reproduit avec l'autorisation du Centre de références français Cytopénies auto-immunes.**



PURPURA THROMBOCYTOPÉNIQUE IMMUNOLOGIQUE ET GROSSESSE

La constatation d'une thrombocytopénie au cours de la grossesse pose deux problèmes.

Mécanisme de la thrombocytopénie. Il existe en effet de façon suffisamment fréquente pour que cela soit considéré comme presque physiologique des « thrombocytopénies gestationnelles », des thrombocytopénies modérées qui apparaissent au cours de la grossesse et disparaissent après l'accouchement. Lorsqu'une thrombocytopénie est modérée (jusqu'à 80 000-100 000 plaquettes/mm^3) il est difficile de trancher entre cette hypothèse et un purpura thrombocytopénique immunologique si aucune numération de plaquettes antérieure n'est connue. Il est possible que dans cette circonstance la recherche avec des méthodes sophistiquées d'anticorps antiplaquettes ait un intérêt, mais cela reste à évaluer plus précisément.

Conduite à tenir. Il n'y a aucun risque pour la mère, même avec une thrombocytopénie sévère avec moins de 20 000 plaquettes/mm^3, car l'utérus fait très bien son hémostase après l'accouchement. L'enfant lui, si la mère a une thrombocytopénie auto-immune, a une chance sur quatre d'avoir une thrombocytopénie à la naissance.

Dans cette hypothèse, les risques d'hémorragie viscérale chez l'enfant en cas d'accouchement traumatique ne sont pas nuls, même s'ils sont très faibles. Aucun critère (chiffre des plaquettes chez la mère, taux d'anticorps antiplaquettes et même guérison de la thrombocytopénie par la splénectomie) ne permet de prédire le chiffre des plaquettes de l'enfant, lorsqu'il s'agit de la première grossesse après le diagnostic de purpura thrombocytopénique immunologique. S'il s'agit d'une deuxième grossesse ou plus après le diagnostic de purpura thrombocytopénique immunologique, l'existence ou non d'une thrombocytopénie néonatale à la première grossesse est un facteur prédictif de ce qui se passera à la grossesse suivante. Si une thrombocytopénie « gestationnelle » est écartée (c'est quand même le cas le plus fréquent), il faut confier la mère à une équipe obstétricale spécialisée qui jugera, en fonction des études en cours, de la meilleure attitude. Globalement, les tentatives de numération plaquettaire in utero ou lors du travail au niveau du scalp sont tout à fait déconseillées car dangereuses. De même, les conditions de l'accouchement (voie basse ou césarienne) doivent être guidées par des contraintes obstétricales et non hématologiques. Une corticothérapie dans les 15 jours à 3 semaines précédant la date de l'accouchement est souvent prescrite.

Si l'enfant naît thrombocytopénique, les injections de gammaglobulines représentent le traitement de choix.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 358.

CRYOGLOBULINES

O. Hermine et F. Suarez

DÉFINITION

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent à des températures inférieures à 37 °C. Elles sont primitives ou associées à des maladies infectieuses, auto-immunes ou lymphoprolifératives. Elles sont responsables de signes cliniques et biologiques par elles-mêmes ou dans le cadre de l'étiologie qui leur est associée.

QUAND FAUT-IL RECHERCHER UNE CRYOGLOBULINE ?

Devant des signes cliniques évocateurs

Les signes cliniques sont présents dans un peu plus de la moitié des cas. Leur absence n'exclut donc pas la présence d'une cryoglobuline.

Signes généraux

Fièvre, frissons, diarrhée, dyspnée déclenchée au froid.

Symptômes cutanés

• Le purpura est le symptôme le plus fréquent. Il débute souvent aux membres inférieurs avec une extension ascendante jusqu'à la partie basse de l'abdomen. L'atteinte du tronc et des membres supérieurs est rare. Le purpura est vasculaire donc infiltré, parfois nécrotique avec des lésions papuleuses ou vésiculaires.
• Livedo réticulaire des membres inférieurs.
• Urticaire déclenché au froid.
• Tri-symptôme de Gougerot (purpura vasculaire, érythème, nodule dermique).

La biopsie de ces lésions cutanées montre une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux particulière par la présence de dépôts hyalins intravasculaires positifs en immunofluorescence, correspondant aux immunoglobulines cryoprécipitantes.

Symptômes vasomoteurs

- Syndrome de Raynaud (50 p. 100 des cas).
- Acrosyndrome pouvant aller, mais rarement, jusqu'à l'ulcération ou la nécrose distale.

Atteinte articulaire

Souvent présente sous forme d'arthralgie, plus rarement d'arthrite, siégeant au niveau des chevilles et des genoux et plus rarement des mains et poignets.

Atteinte rénale

- Il s'agit d'une complication grave à rechercher systématiquement, présente dans 30 à 50 p. 100 des cas. Elle peut aller de la simple protéinurie avec ou sans hématurie microscopique avec insuffisance rénale modérée, à l'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique avec syndrome néphrotique.
- Plus rarement, il existe un syndrome néphrotique isolé.
- L'hypertension artérielle isolée est fréquente.

La biopsie rénale permet de faire le diagnostic en montrant la présence d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative, avec une prolifération endocapillaire, des dépôts sous-endothéliaux, un épaississement en double contour de la membrane basale, des pseudo-thrombi intraluminaux, une infiltration monocytaire et lymphocytaire, parfois un aspect d'angéite leucocytaire artériolaire. L'immunofluorescence objective des dépôts luminaux et endothéliaux d'immunoglobulines de même classe que la cryoglobuline et de complément (C3). Plus rarement, on rencontre des néphropathies à lésions glomérulaires minimes, des glomérulonéphrites extramembraneuses, ou des glomérulonéphrites prolifératives focales.

Atteinte neurologique

Elle se présente le plus souvent comme une neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs à prédominance distale symétrique, le plus souvent sensitive.

Plus rarement, à type de mono- ou de multinévrites.

Atteinte cardiopulmonaire

- L'atteinte cardiaque est exceptionnelle.
- Rarement, il existe une atteinte pulmonaire avec une pneumopathie interstitielle ou une bronchiolite.

Atteinte digestive

Douleurs abdominales, hémorragie, nécrose du tube digestif secondaire aux atteintes vasculaires (vascularite abdominale).

Devant des signes biologiques évocateurs

- Fausse hypogammaglobulinémie par précipitation de la cryoglobuline (prélèvement à froid).
- Présence d'un facteur rhumatoïde (Latex et Waaler-Rose positifs).
- Baisse du complément surtout de la fraction C4, et du C1q alors que le C3 est normal.
- Troubles de l'hémostase (allongement du temps de thrombine).
- Vitesse de sédimentation faussement normale.
- Fausse hyperleucocytose (y penser en pratique devant une hyperleucocytose à formule sanguine normale en pourcentage et sans explication).

DIAGNOSTIC

Il se fait par la recherche de la cryoglobuline dans le sérum. Les prélèvements doivent se faire à jeun, à 37 °C, sans anticoagulant. Le cryoprécipité est obtenu en conservant le sérum plusieurs jours à 4 °C. La quantification se fait par le dosage de la quantité de cryoglobuline isolée, ou par centrifugation à froid dans un tube à hématocrites (cryocrite).

Une étude immunochimique permet de caractériser les composantes du cryoprécipité, permettant de les classer en trois grands types.

Cryoglobulinémies monoclonales de type I. Le plus souvent, il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM, rarement IgG, exceptionnellement IgA. Les signes fonctionnels dont elles sont responsables sont directement liés à leur taux sérique habituellement élevé, parfois à plus de 30 g/l.

Cryoglobulinémies mixtes avec composantes monoclonales de type II. Il s'agit le plus souvent d'une IgM monoclonale anti-IgG polyclonale (aussi appelée facteur rhumatoïde), plus rarement une IgG ou une IgA. Leur taux est souvent supérieur à 1 g et moins élevé que dans les types I.

Cryoglobulinémies mixtes polyclonales de type III. Elles correspondent à des complexes d'immunoglobulines anti-immunoglobulines polyclonales composés d'IgM et d'IgG. Ce sont les plus fréquentes et leur taux sérique est souvent faible.

ÉTIOLOGIE

Hémopathie lymphoïde

• Maladie de Waldenström : cryoglobuline de type I (IgM monoclonale à activité cryoprécipitante) ou mixte (type II, IgM monoclonale anti-IgG).
• Myélome : cryoglobuline de type I avec une IgG ou une IgA monoclonale.
• Plus rarement, leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes non hodgkiniens (T ou B) : cryoglobulines de type I, II ou plus rarement de type III.
• Maladie des agglutinines froides : des anticorps antiglobules rouges peuvent être cryoprécipitants.

Maladies infectieuses

• Les infections parasitaires (kala-azar, paludisme, toxoplasmose…), virales (CMV, hépatite B, A, EBV), bactériennes (endocardite, lèpre, streptocoques, syphilis, rickettsiose…) peuvent s'accompagner de cryoglobuline transitoire, le plus souvent de type III, parfois de type II.
• L'infection par le virus de l'hépatite C est l'étiologie la plus fréquente de la cryoglobulinémie de type II (95 p. 100 des cryoglobulinémies de type II « essentielles »), il doit donc être recherché systématiquement. Les signes hépatiques peuvent passer au second plan, voire même être inexistants. La cryoglobuline est le plus souvent de type II, plus rarement de type III. La recherche va se faire par sérologie et par PCR (génome viral) dans le sérum ou le cryoprécipité.

Maladies auto-immunes

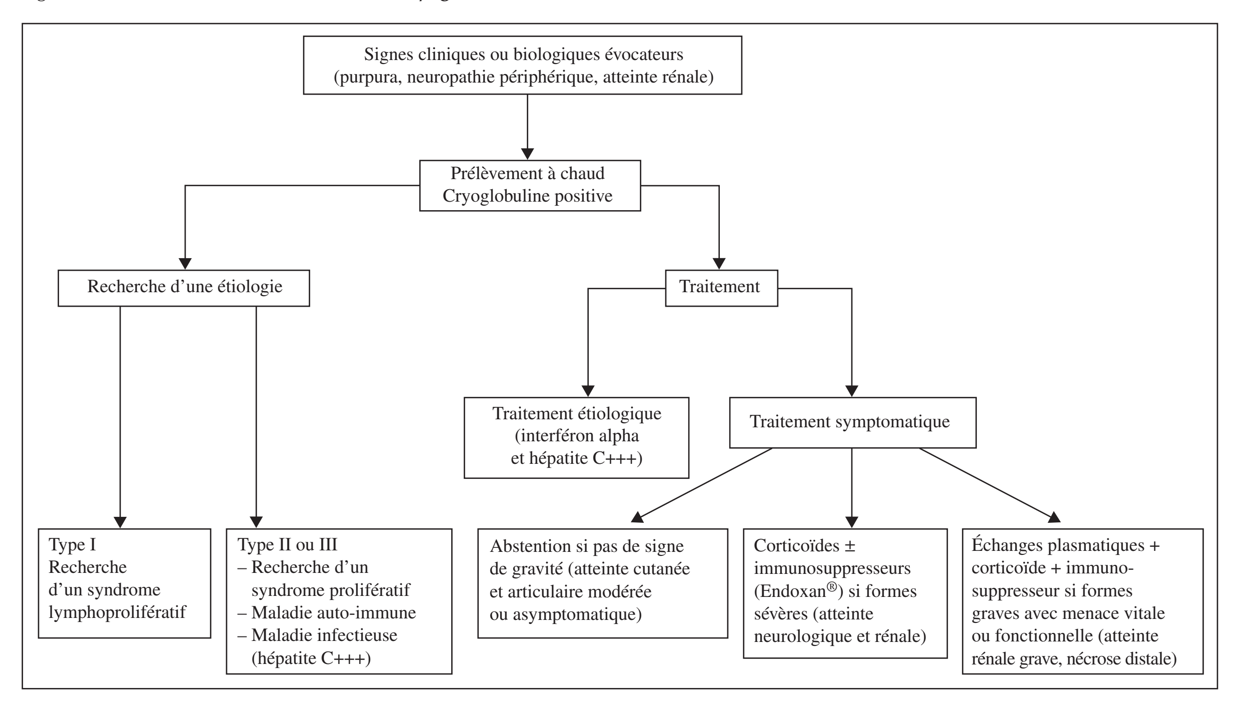
Lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, syndrome de Behçet, thyroïdite, cirrhose biliaire.

Au cours de ces affections, les cryoglobulines sont le plus souvent de type III et s'accompagnent d'atteintes rénales.

Cryoglobulinémie essentielle

Aucune étiologie n'est retrouvée (type I, II ou III).

Figure 4-9 **Conduite à tenir devant une cryoglobuline.**



TRAITEMENT

Il faut apprécier la gravité des conséquences cliniques de la cryoglobuline et rechercher une étiologie qu'il conviendra de traiter en priorité. Dans tous les cas, l'exposition au froid doit être évitée.

Les formes modérées avec atteinte cutanée et articulaire ne nécessitent aucun traitement spécifique.

Les formes sévères avec atteinte rénale ou neurologique peuvent, en dehors du traitement de l'étiologie, nécessiter la prise d'une corticothérapie à forte dose et/ou d'immunosuppresseurs cytotoxiques comme le cyclophosphamide (Endoxan®) en perfusion de 1 g tous les mois, ou en continu par voie orale (100 à 150 mg/kg) pendant plusieurs mois.

Les formes graves avec insuffisance rénale, nécrose distale, atteinte digestive peuvent bénéficier des échanges plasmatiques en plus des corticoïdes et des immunosuppresseurs cytotoxiques.

Dans les formes associées à l'hépatite virale C, l'interféron α (Roféron®, Intron A®) à la dose de 3 millions d'unités trois fois par semaine ou interféron pégylé (une fois par semaine) en association avec la ribavirine doit être essayé en priorité et l'association avec le rituximab (Mabthera®) discuté, étant donné l'efficacité dans cette indication. La conduite à tenir devant une cryoglobulinémie est résumée figure 4-9.

POUR EN SAVOIR PLUS

Hémopathies malignes : généralités

GUILHOT F. Les syndromes myéloprolifératifs. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2009, 125 pages.

HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J et al. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues : Report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol, 1999 ; *17* : 3835-3849.

VARDIMAN JW, HARRIS NL, BRUNNING RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood, 2002 ; *100* : 2292-2302.

Leucémie aiguë lymphoblastique

BASSAN R, HOELZER D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 2011 ; *29* : 532-543.

PUI CH, CARROLL WL, MESHINCHI S, ARCECI RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias : an update. J Clin Oncol, 2011 ; *29* : 551-565.

Leucémies aiguës myéloïdes

DÖHNER H, ESTEY EH, AMADORI S et al., EUROPEAN LEUKEMIANET. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood, 2010 ; *115* : 453-474.

MARCUCCI G, HAFERLACH T, DÖHNER H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. J Clin Oncol, 2011 ; *29* : 475-486.

ROWE JM, TALLMAN MS. How I treat acute myeloid leukemia. Blood, 2010 ; *116* : 3147-3156.

Leucémie lymphoïde chronique

HALLEK M, CHESON BD, CATOVSKY D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood, 2008 ; *111* : 5446-5456.

HALLEK M, FISCHER K, FINGERLE-ROWSON G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet, 2010 ; *376* : 1164-1174.

RAWSTRON AC, BENNETT FL, O'CONNOR SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med, 2008 ; *359* : 575-583.

Maladie de Waldenström

CHEN CI, KOUROUKIS CT, WHITE D et al. Bortezomib is active in patients witz untreated or relapse Waldentrom's macroglobulinemia: A phase II strudy of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol, 2007 ; *25* : 1570-1575.

DIMOPOULOS MA, GERTZ MA, KASTRITIS E et al. Update on treatment recommandations from the fourth international workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. J Clin Oncol, 2009 ; *27* : 120-126.

DIMOPOULOS MA, KYLE RA, ANAGNOSTOPOULOS A, TREON SP. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. J Clin Oncol, 2005 ; *23* : 1564-1577.

KYLE RA, THERNEAU TM, RAJKUMAR SV et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammapathy of undetermined significance. Blood, 2003 ; *102* : 2759-2764.

LEBLOND V, TOURNILHAC O. La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. Hematologie, 2005 ; *11* : 408-416.

LELEU X, SOUMERAI J, ROCCARO A et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia acute leukemia in patients witz Waldenstrom macroglobulinémie treated with nucleoside analogs. J Clin Oncol, 2009 ; *27* : 250-255.

MOREL P, DUHAMEL A, GOBBI P et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom's macroglobulinémie. Blood, 2009 ; *113* : 4163-4170.

Myélome

PALUMBO A. Multiple myeloma. N Engl J Med 2011 ; *364* : 1046-1460.

Leucémie à tricholeucocytes

Leuk Lymphoma. 2011 Apr 4. [Epub ahead of print]

TIACCI E, LISO A, PIRIS M, FALINI B. Evolving concepts in the pathogenesis of hairy cell leukaemia. Nature reviews Cancer, 2006 ; *6* : 437-448.

Leucémie myéloïde chronique

BACCARANI M, SAGLIO G, GOLDMAN J et al. Evolving concept in the management of chronic myeloid leukemia : recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. Blood, 2006 ; *108* : 1809-1819.

Cortes J, Hochhaus A, Hughes T, Kantarjian H. Front-line and salvage therapies with tyrosine kinase inhibitors and other treatments in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol, 2011 ; *29* : 524-531.

Maladie de Vaquez

James C, Ugo V, Lecouedic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature, 2005 ; *434* : 1144-1148.

McMullin MF, Bareford D, Campbell P et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. BJH, 2005 ; *130* : 174-195.

Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol, 2011 ; *86* : 292-3010.

Splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose avec métaplasie myéloïde)

Gangat N, Caramazzi D, Vaidyc R et al. A refered dynamic international prognosis scoring system for primary myelofibrosis, that incorporates information for caryotype, platelets counts, transfusion status. J Clin Onc, 2010 ; *29* : 392-397.

Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of a JAK1 and JAK2 inhibitor in myelofibrosis. N Engl J Med, 2010 ; *363* : 1117-1127.

Thrombocytémie essentielle

Harrison CN. Essential thrombocytemia : challenges and evidence-based management. Br J Hematol, 2005 ; *130* : 153-165.

Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N Engl J Med, 2005 ; *353* : 33-45.

Tefferi A. Annual clinical updates in hematological malignancies: A continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol, 2011 ; *86* : 292-301.

Syndromes myélodysplasiques

Bowen D, Culligan D, Jowitt S et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol, 2003 ; *120* : 187-200.

Sekeres M, List A. Alternative treatments for myelodysplastic syndromes. Semin Hematol, 2005 ; *42* : 32-37.

Fenaux P, Ades L, Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2011, 213 pages.

Lymphome de Hodgkin

Brice P, Senecal D. Le lymphome hodgkinien. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2012, 102 pages.

Cheson BD, Pfistner B, Juneid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 2007 ; *25* : 579-586.

Connors JM. State of the art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2005 ; *23* : 6400-6408.

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med, 2003 ; *348* : 2386-2395.

Eich HT, Diehl V, Görgen H et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol, 2010 ; *28* : 4199-4206.

Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2010 ; *363* : 640-652.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med, 1998 ; *339* : 1506-1514.

Josting A, Müller H, Borchmann P et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2010 ; *28* : 5074-5080.

Morschhauser F, Brice P, Ferme C et al for the Groupe d'Étude des Lymphomes (GELA) and the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapse/refractory Hodgkin lymphoma: Results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol, 2008 ; *26* : 5980-5987.

Lymphomes non hodgkiniens

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and pratical applications. Blood, 2011 ; *117* : 5019-5032.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 2007 ; *25* : 579-586.

Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol, 2005 ; *23* : 6387-6393.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimen with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the Rituximab era. J Clin Oncol, 2010 ; *27* : 4184-4190.

Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2011 ; *12* : 460-468.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol, 2006 ; *7* : 379-391.

Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. Lancet, 2010 ; *377* : 42-51.

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood, 2004 ; *104* : 1258-1265.

Autres hémopathies malignes

Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. Ann Rev Med, 2004 ; *55* : 419-432.

Bowen DT. Chronic myelomonocytic leukaemia: Lost in classification? Hematol Oncol, 2005 ; *23* : 26-33.

ELLIOTT MA, HANSON CA, DEWALD GW et al. WHO-defined chronic neutrophilic leukemia: A long-term analysis of 12 cases and a critical review of the literature. Leukemia, 2005 ; *19* : 313-317.

GLEICH GJ, LEIFERMAN KM. The hypereosinophilic syndromes: Still more heterogeneity. Curr Opin Immunol, 2005 ; *17* : 679-684.

GOTLIB J, COOLS J, MALONE JM et al. The HPL1L1-PDIGFR alpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukaemia: Implications for diagnosis, classification, and management. Blood, 2004 ; *103* : 2879-2891.

LAMY T, LOUGHRAN TP. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. Semin Hematol, 2003 ; *40* : 185-195.

MATUTES E, CATOVSKY D. Classification of mature T-cell leukemias. Leukemia, 2003 ; *17* : 1682-1683.

RAVANDI F, OBRIEN S. Chronic lymphoid leukemias other than chronic lymphocytic leukaemia: Diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc, 2005 ; *80* : 1660-1674.

VALENT P, AKIN C, SPERR WR et al. Mastocytosis: Pathology, genetics, and current options for therapy. Leuk Lymphoma, 2005 ; *46* : 35-48.

Aplasie médullaire

FUREDER W, VALENT P. Treatment of refractory or relapsed acquired aplastic anemia: Review of established and experimental aproaches. Leuk Lymphoma, 2011 ; *52* : 1435-1445.

MACIEJEWSKI JP, SELLERI C. Evolution of cloncal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. Leuk Lymphoma, 2004 ; *45* : 433-440.

MARSH JCW, BALL SE, DARBYSHIRE P et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol, 2003 ; *123* : 782-801.

SANDERS JE, WOOLFREY AE, CARPENTER PA et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly four decades after transplantation for severe aplastic anemia. Blood, 2011 ; *118* : 1421-1428.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (ou maladie de Marchiafava-Michelli)

PARKER CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011 : 21-29.

Purpura thrombocytopénique immunologique

GODEAU B, VARET B. Purpura thrombopénique immunologique et autres cytopénies auto-immunes. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2011, 160 pages.

PROVAN D, STASI R, NEWLAND AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, 2010 ; *115* : 168-186.

RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood, 2009 ; *113* : 2386-2393.

Cryoglobulines

AGNELLO V, CHUNG T, KAPLAN LM et al. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. N Engl J Med, 1992 ; *327* : 1490-1522.

BROUET JC, CLAUVEL JP, KLEIN M et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins. Am J Med, 1974 ; *57* : 775-788.

PIETROGRANDE M, DE VITA S, ZIGNEGO AL et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. Autoimmun Rev, 2011 ; *10* : 444-454.

THÉRAPEUTIQUES

Chapitre 5

Principales thérapeutiques des hémopathies non malignes

TRAITEMENT PAR LE FER

C. Belanger

Le traitement martial ne se justifie qu'en cas de carence en fer prouvée, évoquée devant une anémie microcytaire hypochrome ou une microcytose sans anémie associée à (*voir* p. 71) :

— soit un **fer sérique** bas et une **capacité totale de saturation de la sidérophiline** élevée ;

— soit à une **ferritine abaissée** inférieure à **10 mg/l** (mais la limite précise de la carence est encore incertaine et diffère selon les techniques de dosage).

Il doit si possible être associé au traitement de la cause.

ÉTIOLOGIE DES CARENCES MARTIALES

• L'excès de perte par saignement chronique est la cause la plus fréquente chez l'homme, la femme et l'enfant.

• Les malabsorptions (maladie cœliaque ++).
• Les carences d'apport sont exceptionnelles à l'inverse des carences relatives par déséquilibre entre apports et besoins (femmes enceintes, nourrissons) qui sont fréquentes.

SELS DE FER PER OS

Schéma thérapeutique

• 100 à 200 mg de fer métal (concentration unitaire variable pour les sels de fer commercialisés) par jour pendant 4 mois.
• Exemple du fumarate ferreux (Fumafer®) :
— comprimé à 200 mg correspondant à 66 mg de fer métal ;
— 2 à 3 cp/j pendant 4 mois apportent 132 à 198 mg de fer métal dont environ 10 p. 100, soit 13 à 20 mg, seront effectivement absorbés chaque jour.

Effets secondaires

Il faut prévenir les patients à l'avance :
— de la coloration des selles en noir ;
— des troubles digestifs (y associer des anti-acides si besoin).

Contrôle de la numération et du bilan martial

• Après 4 mois de traitement.
• Si les réserves sont normalisées (capacité totale ou ferritine normale), cesser le traitement.

FER INJECTABLE

Ce mode d'administration n'est envisagé que si la voie orale n'est pas adaptée.

Les fers injectables par voie intraveineuse sont commercialisés en France doivent être administrés sous surveillance médicale hospitalière. Leurs indications sont strictement limitées par l'AMM (tableau 5-I).

Une évaluation de l'hémogramme et du bilan martial s'impose afin de s'assurer de l'efficacité du traitement et de l'absence de surdosage martial.

Tableau 5-I **Spécialités de fer injectable disponibles en France : posologie et indications.**

	Venofer®/ Fer Mylan®	**Ferinject®**	**Ferrisat®**
DCI	Ferrique (oxyde) saccharose	Carboxymaltose ferrique	Hydroxyde ferrique + dextran
Présentation	Solution pour perfusion 20 mg/ml Ampoule de 5 ml (100 mg de fer élément)	Solution injectable pour perfusion 50 mg/ml Flacons de 2 ml (100 mg de fer) et 10 ml (500 mg de fer)	Solution injectable ou pour perfusion 50 mg/ml Ampoule de 2 ml (100 mg de fer élément) et de 5 ml
Prescription hospitalière et disponibilité	Oui	Oui	Non renouvelée (2011)
Indications	Anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé En pré-opératoire en association avec l'érythropoïétine en vue de transfusions autologues Anémies aiguës post-opératoires en cas d'impossibilité d'alimentation orale Anémies hyposidérémiques par carences martiales (Hb < 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires intestinales chroniques lorsque la voie orale n'est pas adaptée	Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées	Intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial per os Nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer

Tableau 5-I (*suite*)

	Venofer®/ Fer Mylan®	**Ferinject®**	**Ferrisat®**
Posologie	Dose test : oui Posologie usuelle : 100-200 mg, 2 à 3 fois par semaine	Pas de dose test Posologie : – en perfusion : 1 000 mg ou 15 mg/kg une fois par semaine – en bolus : 200 mg de fer, 3 fois par semaine – patient hémodialysé : 200 mg/j	Dose test : oui Posologie : 100-200 mg, 2 à 3 fois par semaine
Principaux effets indésirables	Réactions anaphylactiques avec bronchospasme, collapsus très rares	Céphalées (3,3 p. 100 des patients), réactions anaphylactiques peu fréquentes	Hémolyse, bradycardie fœtale, réactions anaphylactoïdes aiguës ou sévères, hypertension

CAS PARTICULIERS

Femme enceinte

L'augmentation des besoins liés à la croissance du fœtus ainsi qu'aux pertes de la délivrance justifie une supplémentation martiale en cas de grossesses répétées et rapprochées et si les apports journaliers sont insuffisants.

Le traitement est mis en place à partir du 4e mois de la grossesse (50 à 100 mg/j).

Nourrisson

Les besoins sont incompressibles (croissance du volume total des globules rouges et de la masse musculaire) et l'apport de fer par le lait est minime.

Les réserves en fer se font pendant la grossesse surtout au cours des derniers mois et les carences sont donc fréquentes chez le prématuré.

Elles justifient une démarche préventive systématique avec un apport de fer per os (laits enrichis en fer et introduction rapide d'un régime varié).

TRAITEMENT PAR L'ACIDE FOLIQUE ET SES DÉRIVÉS

C. Belanger

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble. Elle est apportée par une alimentation équilibrée (légumes verts, céréales, viande). Ses réserves dans l'organisme sont faibles, rapidement épuisables et les besoins sont importants (environ 200 µg/j en moyenne), expliquant la fréquence des carences d'apport dans certains milieux (sujets âgés, grossesses rapprochées, conditions socio-économiques défavorables).

Les carences en acide folique sont responsables d'anémie mégaloblastique à laquelle s'associent, à un stade plus tardif, une leuconeutropénie et une thrombopénie (*voir* p. 113).

Les traitements curatifs par acide folique ne se justifient qu'en cas de carence prouvée en acide folique.

ÉTIOLOGIE DES CARENCES EN FOLATE

- Carences d'apport, les plus fréquentes (sujets âgés, femmes enceintes…).
- Malabsorptions digestives :
  - gastrectomie totale ou des deux tiers ;
  - maladies digestives (maladie cœliaque, résection jéjunale, lymphome digestif, maladie de Crohn, maladie de Whipple).
- Cirrhose, par défaut d'apport et trouble de l'utilisation.
- Certains médicaments inhibiteurs de la dihydrofolate réductase : méthotrexate, sulfaméthoxazole triméthoprime, pyriméthamine.
- Les stimulations chroniques de l'érythropoïèse : anémies hémolytiques (thalassémie, drépanocytose…).

MÉDICAMENTS DISPONIBLES ET INDICATIONS

Acide folique : Spéciafoldine®

La Spéciafoldine® est administrée per os. Elle est disponible en comprimés à 5 mg et à 0,4 mg.

Le traitement par Spéciafoldine® 5 mg, à la dose de 1 cp/j (les doses de 2 à 3 cp/j sont inutiles) est adapté à la correction de l'anémie et à la réplétion des réserves. Il doit être associé au traitement de la cause (arrêt des toxiques, régime sans gluten…).

Le traitement par Spéciafoldine® 0,4 mg/j est beaucoup mieux adapté aux traitements préventifs en l'absence de malabsorption ou de prises de médicaments interférant avec le métabolisme de la vitamine puisque les besoins ne sont que de 50 µg/j, mais le traitement quotidien revient paradoxalement plus cher que les comprimés à 5 mg, ce qui lui enlève tout intérêt.

Les indications sont :

— la *prévention des malformations du tube neural*. Le traitement doit précéder le début de la grossesse, mais n'annule pas le risque ;

— la *prévention des carences au cours de la grossesse*, justifiée essentiellement en cas de grossesse rapprochée chez des femmes dont les moyens ne leur permettent pas d'avoir une alimentation équilibrée ;

— la *prévention des déséquilibres entre besoins et apports au cours des hémolyses chroniques*, surtout constitutionnelles (thalassémies, drépanocytoses) ;

— la *prévention d'une carence en acide folique* chez les patients *traités au long cours par des antifoliques faiblement dosés* (méthotrexate per os, Bactrim®). En effet, l'acide folique n'a pas d'effet inhibiteur sur l'activité de ces médicaments.

> Certaines données de la littérature permettent de penser que les surcharges prolongées en acide folique ne sont pas exemptes de risques extrahématologiques.

Acide folinique

- *Per os* : folinate de calcium (Lederfoline®), comprimés à 5, 15, 25 mg. *Injectable* : lévofolinate de calcium (Elvorine®), ampoules à 25, 50, 100, 175 mg.
- Ces médicaments sont indiqués pour :

— la correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine (lors d'un traitement par triméthoprime au long cours, dans le cadre de la prophylaxie de la pneumonie

à *Pneumocystis carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée) ;

— la prévention et la correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à fortes doses ;

— la prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

• La voie parentérale n'est indiquée que dans les grandes malabsorptions digestives (en IV ou IM uniquement) ou dans les alimentations parentérales totales (IV) ainsi que pour la neutralisation du méthotrexate à fortes doses.

• Exemple du méthotrexate à fortes doses :

— acide folinique IV : 10-15 mg/m^2 toutes les 6 heures pendant 3 jours ;

— la première administration débute 24 heures après le début du traitement ;

— les doses suivantes sont à adapter à la méthotrexatémie et le relais peut être pris per os.

EFFETS SECONDAIRES

Ils sont rares et surviennent à fortes doses : troubles gastro-intestinaux et du sommeil.

L'acide folique est contre-indiqué chez les patients ayant une carence en vitamine B_{12} non traitée par vitamine B_{12} (risque d'apparition ou de majoration de troubles neurologiques).

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 401.

TRAITEMENT PAR LA VITAMINE B_{12}

C. Belanger

INTRODUCTION

Les carences en vitamine B_{12} sont responsables d'anémies mégaloblastiques (*voir* p. 83).

La vitamine B_{12} est présente dans l'alimentation (abats, œufs, lait, poisson). Ses réserves sont importantes, les besoins sont faibles de l'ordre de 1 µg/j, les carences d'apport sont donc très rares.

Le traitement par vitamine B_{12} ne se justifie donc qu'en cas de carence avérée. Il doit s'associer dans la mesure du possible au traitement de la cause.

Le traitement d'une carence en vitamine B_{12} a deux objectifs : corriger l'anémie si elle existe et recharger les réserves tissulaires.

CAUSES

• Carences d'apports. Elles sont exceptionnelles (végétariens stricts ou végétaliens).
• Maladie de Biermer (par défaut de sécrétion de facteur intrinsèque ; maladie auto-immune dont la cible est l'estomac).
• Gastrectomie totale ou subtotale.
• Résection de l'iléon terminal.
• Syndrome des anses borgnes avec prolifération bactérienne.
• Malabsorption digestive distale.
• Botriocéphale (consommation de la vitamine par le parasite) (exceptionnel).

SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

▶ • Vitamine B_{12} per os : il n'y a pas d'indication d'utilisation pour cette modalité, sauf dans les maladies de Biermer avec exceptionnelle allergie à la vitamine B_{12} parentérale. Certains préconisent la forme orale dans toutes les maladies de Biermer pour éviter les injections intramusculaires. Le bénéfice n'est pas évident car des doses de 200 à 1 000 µg tous les jours sont nécessaires.
• Vitamine B_{12} intramusculaire : l'hydroxycobalamine la plus efficace n'est pas disponible en France. Il faut donc avoir recours à la cyanocobalamine 1 000 µg × 10 (par exemple 2 injections/semaine pendant 5 semaines) pour la réplétion des réserves, puis une injection par mois à vie.

Pour les patients observant bien le traitement, une injection de 1 000 µg tous les 3 mois est suffisante (risque d'oubli).

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 401.

CORTICOTHÉRAPIE

O. Hermine

Les corticoïdes sont utilisés en hématologie souvent à forte dose, dans deux grands types d'indication, comme agents antitumoraux ou comme immunosuppresseurs. Plus rarement, ils sont utilisés comme agents anti-inflammatoires sur de courtes périodes.

Les modalités de prescription et les complications de la corticothérapie en hématologie ne sont pas différentes de celles des autres branches de la médecine interne, mais doivent être nuancées selon leur utilisation.

INDICATIONS

Elles sont résumées dans le tableau 5-II.

MODES D'ADMINISTRATION

En hématologie, toutes les modalités de prescription des corticoïdes sont utilisées. Elles varient selon le type de la pathologie à traiter.

« Assauts » cortisoniques

Ils sont essentiellement indiqués dans le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë résistant aux doses usuelles de corticoïdes per os. Les doses sont variables de 200 mg à 1 g de méthylprednisolone injectable (Solu-Médrol®). La corticothérapie est ensuite prolongée à dose conventionnelle (1 à 2 mg/kg/j) par voie orale.

Ces doses sont aussi proposées dans le traitement des purpuras thrombocytopéniques idiopathiques graves.

Pour éviter les accidents, le traitement doit être administré en perfusion lente sur 3 heures sous surveillance électrocardiographique. Il faut vérifier auparavant l'équilibre glycémique et l'ionogramme sanguin (recherche d'une hypokaliémie, d'une hypomagnésémie).

La voie intraveineuse est également utilisée, mais à doses moindres, au début du traitement des compressions d'organes au cours des tumeurs d'origine lymphoïde, en particulier au cours des épidurites, des tumeurs cérébrales et des compressions médiastinales. La cortico-

Tableau 5-II **Indications de la corticothérapie en hématologie.**

Corticothérapie immunosuppressive	**Corticothérapie antitumorale** (associée à d'autres chimiothérapies)	**Autres indications**
• GVH aiguë et chronique • Cytopénies auto-immunes – thrombopénies immunologiques – anémie hémolytique à anticorps chauds – érythroblastopénie auto-immune – neutropénie auto-immune (risque infectieux +++) • Auto-anticorps antifacteurs de la coagulation • Mononucléose infectieuse sévère • Myélofibrose auto-immune	• Pathologie lymphoïde – lymphomes – myélomes – leucémie aiguë – maladie de Hodgkin • Pathologie myéloïde – mastocytose systémique – syndrome hyperéosinophilie • Histiocytoses	• Compressions tumorales (effet antitumoral et anti-inflammatoire) – médullaires – cérébrales (œdème) – médiastinales – urogénitales • Cryoglobulinémie • Maladie de Blackfan • Prévention et traitement des complications des agents cytotoxiques – conjonctivite à l'Aracytine® (dose intermédiaire et haute dose) – maladie sérique au SAL – pneumopathie immuno-allergique (méthotrexate, bléomycine…) – choc anaphylactique – effet antiémétisant en association avec d'autres médicaments • Hypercalcémies d'origine tumorale • Effet antalgique

GVH : réaction du greffon contre l'hôte ; SAL : sérum antilymphocytaire.

thérapie est en général répartie en trois prises à la dose de 100 mg de Solu-Médrol® administré en une heure.

Enfin, dans plusieurs protocoles de traitement du myélome (*voir* p. 445-448), ou du lymphome (DHAP) (*voir* p. 441), de fortes doses de dexaméthasone sont utilisées sur des courtes périodes.

Corticothérapie au long cours

Ce mode de prescription est utilisé essentiellement à visée immunosuppressive. Les corticoïdes sont utilisés par voie orale. Pour diminuer au maximum les effets secondaires, ils doivent être d'action courte (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone).

C'est le traitement classique des cytopénies auto-immunes, réservé, pour les hémolyses, à celles qui sont dues à des anticorps chauds. Au cours des neutropénies auto-immunes, la corticothérapie peut être efficace, mais elle augmente de façon considérable les risques infectieux et est donc en général non recommandée.

C'est aussi le traitement de première ligne de la GVH aiguë ou chronique.

À visée antitumorale, ce type de traitement est rarement utilisé, sauf après échec des chimiothérapies conventionnelles, et à titre palliatif (notamment par son effet antalgique).

À visée immunosuppressive, les traitements sont prescrits de préférence le matin en une prise pour diminuer les effets secondaires. Les doses sont généralement de 1 à 2 mg/kg et par jour. Cette dose est généralement maintenue 3 semaines, puis diminuée progressivement, avec une cinétique variable selon les pathologies et les habitudes des services.

Dans les anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds, et surtout avec des IgG isolées, il est possible de maintenir une rémission complète avec de très faibles doses de corticoïdes compatibles avec une prescription très prolongée (< 0,1 mg/kg). Cette situation est beaucoup plus rare dans les thrombocytopénies auto-immunes où la dose seuil est généralement trop élevée (sauf dans les thrombopénies du lupus) pour être maintenue. Dans ces pathologies, la récidive de la cytopénie justifie d'envisager la splénectomie (*voir* p. 274).

Corticothérapie en cures courtes

C'est le mode de prescription le plus souvent utilisé dans les indications antitumorales. Les corticoïdes utilisés sont généralement à durée de vie courte, avec des doses allant de 1 à 2 mg/kg/j.

La durée de ces cures varie de 4 à 5 jours (myélome) jusqu'à 15 jours/3 semaines (leucémie aiguë lymphoblastique).

Corticothérapie locale

La voie intrathécale est utilisée dans le traitement des méningites tumorales. La méthylprednisolone (Dépo-Médrol®) est le corticoïde le plus utilisé à la dose de 40 mg/injection.

Pour éviter la toxicité de la cytarabine (Aracytine®) qui est éliminée par voie oculaire, lorsqu'elle est prescrite à forte dose (supérieure à 500 mg/m^2), des collyres de corticoïde à base de dexaméthasone sont prescrits localement (Chibro-Cadron®).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les complications de la corticothérapie en hématologie sont dépendantes de la pathologie sous-jacente, du terrain sur lequel ils sont prescrits, et enfin des modalités de prescription.

Troubles métaboliques

Ils doivent être particulièrement surveillés.

La glycémie doit être contrôlée surtout lors de fortes doses de corticoïdes. Chez les sujets diabétiques, la corticothérapie à visée antitumorale, voire les assauts cortisoniques ne sont pas contre-indiqués s'ils sont nécessaires. Il faut alors contrôler la glycémie et adjoindre de l'insuline, chez le patient diabétique non insulino-dépendant ou augmenter les doses chez le patient diabétique insulino-dépendant.

La kaliémie est à surveiller, surtout chez les patients traités à fortes doses de corticoïdes et ayant déjà une tendance à l'hypokaliémie. C'est le cas notamment au cours des traitements des GVH en raison de la fréquence des tubulopathies secondaires à l'amphotéricine B avec hyperkaliurèse.

Risques infectieux

Ils sont très nettement augmentés, notamment chez les patients traités pour hémopathies lymphoïdes et surtout lors des épisodes de neutropénie.

Induction des leucémies aiguës lymphoblastiques

Les corticoïdes peuvent masquer la fièvre. Ainsi dès que les neutrophiles descendent à moins de 500/mm^3, il est recommandé de débuter une antibiothérapie à large spectre et de faire des hémocultures de façon répétée sans attendre l'ascension thermique pour prévenir le risque de choc septique à streptocoques ou à entérocoques, ainsi que les infections à staphylocoques.

Greffes de moelle, leucémies lymphoïdes chroniques, sujets âgés

La corticothérapie augmente nettement le risque infectieux bactérien et contribue à sa gravité même en l'absence de neutropénie, ainsi que les risques d'infections parasitaires (toxoplasmose, pneumocystose), et contribue à la réactivation du cytomégalovirus (CMV) chez les patients greffés. La recherche d'antigénémie et de virémie CMV doit donc être systématique afin de débuter précocement un traitement par le ganciclovir (Cymévan®), ou le foscarnet (Foscavir®).

Prévention

• La prophylaxie par le cotrimoxazole (Bactrim®), à la dose d'un comprimé trois fois par semaine, est justifiée pour prévenir les *pneumocystoses* (greffe de moelle, leucémie lymphoïde chronique avec cytopénie auto-immune, leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant).
• En cas d'*herpès* ou de *zona récidivant*, une prophylaxie par l'aciclovir (Zovirax®) à la dose de 1 cp à 800 mg/j ou le valaciclovir (Zelitrex®, 1 cp par jour) peut être proposée.
• La prévention du risque d'*anguillulose disséminée* est souhaitable chez les patients à risque ayant vécu en zone d'endémie, surtout s'il existe une hyperéosinophilie non expliquée par l'hémopathie sous-jacente. Une coproculture avec extraction sur le milieu de Bauermann est systématique, mais sa négativité ne dispense pas d'un traitement par l'ivermectine (Stromectal®) 3 comprimés en une prise unique deux jours de suite. Il est préférable, chez les patients très immunodéprimés, de recommencer cette cure 10 jours plus tard.
• Le risque de *réactivation d'une tuberculose* n'est pas négligeable, surtout chez les sujets âgés, aux antécédents de tuberculose, immigrés (Asie du Sud-Est, Afrique). Un traitement préventif n'est pas recommandé, il est préférable d'avoir une *surveillance rapprochée* en sachant que les signes peuvent être masqués par de la corticothérapie. En cas de suspicion, les prélèvements doivent être systématiques, et un traitement antituberculeux complet peut être débuté.

Complications trophiques

Elles sont souvent plus importantes chez les patients hématologiques, notamment chez les greffés de moelle. En effet, souvent ces patients sont dénutris avant le début de la corticothérapie. De plus, les atteintes digestives de la GVH peuvent contribuer à une malabsorption. Il faut donc assurer des apports alimentaires suffisants, notamment protidiques.

Le régime désodé doit être systématique pendant la prise des corticoïdes tant qu'ils sont supérieurs à 10 mg/j. Il ne doit pas être cependant trop strict et est à adapter à la dose de traitement, à l'état tensionnel, à l'âge et aux fonctions cardiaques et rénales. La diminution des apports caloriques et protidiques liée à un régime salé trop strict peut avoir plus de conséquences néfastes que la rétention hydrosodée. Il est même parfois possible d'augmenter la ration quotidienne de sel jusqu'à 5 g/j en y associant des salidiurétiques. En cas d'hypertension artérielle, un traitement antihypertenseur peut être nécessaire, de préférence par les inhibiteurs calciques ou de l'enzyme de conversion.

Complications digestives

Elles sont discutées. Il ne semble pas que la corticothérapie soit responsable d'une augmentation de la fréquence des ulcères. Un risque particulier est celui de la perforation d'une tumeur lymphoïde localisée au tube digestif. Bien que ce risque soit très faible, il est recommandé à l'induction d'une chimiothérapie pour un lymphome digestif, surtout du grêle, de ne pas adjoindre de corticothérapie. En effet, celle-ci augmenterait le risque de perforation et surtout pourrait masquer les signes cliniques, et en cas d'intervention chirurgicale augmenter les risques infectieux et les troubles trophiques. Une telle attitude est moins justifiée dans les lymphomes gastriques.

Complications psychiatriques

Elles sont rarement une cause d'arrêt du traitement. Les terrains psychiatriques antérieurs ne sont pas des contre-indications absolues à une corticothérapie. Il faut alors surveiller de façon très proche le patient et ne pas hésiter à avoir recours aux antidépresseurs, aux neuroleptiques et aux anxiolytiques et surtout à l'avis d'un psychiatre, de préférence celui qui suit habituellement le patient.

Troubles osseux

Ils peuvent être majorés chez la femme par une ménopause précoce secondaire à la chimiothérapie. Une supplémentation hormonale œstroprogestative est alors nécessaire. Un régime riche en calcium, voire des supplémentations calciques sont recommandés. Il n'est pas prouvé que la vitamine D prévient le risque d'ostéoporose des corticoïdes. L'acide risédronique (Actonel®, 5 mg) biphosphonate adminis-

tré per os a reçu l'AMM dans l'indication « corticothérapie supérieure à 3 mois et à la dose ≥ 7,5 mg/j d'équivalent prednisone chez la femme ménopausée ».

Les nécroses aseptiques surtout des têtes fémorales s'observent principalement chez les patients allogreffés. Il existe peu de moyens de les prévenir.

Autres complications

La corticothérapie représente, avec l'irradiation totale, un facteur d'induction de cataracte précoce chez les patients allogreffés de moelle.

SEVRAGE DES CORTICOÏDES

Il ne pose réellement un problème que chez les patients qui ont reçu de fortes doses pendant de longues périodes. Ce n'est pas le cas chez les patients traités par corticoïdes, même à très fortes doses pendant une courte période, quand ils sont utilisés à visée antitumorale. Ce problème se pose essentiellement au cours du traitement des anémies hémolytiques auto-immunes des érythroblastopénies et des GVH.

Comme sur d'autres terrains, l'insuffisance surrénale apparaît à l'occasion de l'arrêt des corticoïdes, et peut être déclenchée par un stress traumatico-chirurgical ou une affection intercurrente. Elle peut se révéler par un tableau d'insuffisance surrénale aiguë (hypotension artérielle, douleurs abdominales, hypoglycémie, hyperkaliémie…) ou par un tableau d'insuffisance surrénale lente. Parfois, il existe un syndrome de sevrage sans insuffisance surrénale lié à une dépendance psychique qui s'atténue à la reprise d'une corticothérapie à faible dose.

En pratique, au moindre doute après une corticothérapie au long cours, il est conseillé de maintenir des doses d'hydrocortisone de 10 mg/j le matin et à midi, et de pratiquer des tests de l'axe corticotrope. Un dosage de cortisol à 8 heures et un test au synacthène ordinaire permettent d'évaluer la fonction des surrénales. En cas de cortisolémie et de test de stimulation normaux, il n'est plus nécessaire de poursuivre l'hydrocortisone. Si la cortisolémie basale est normale mais qu'il y a une réponse insuffisante au synacthène, un traitement substitutif est nécessaire en cas de stress. Si la cortisolémie est abaissée et que la réponse est insuffisante, il faut poursuivre l'hydrocortisone pendant deux à trois mois et recommencer le test.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 401.

SPLÉNECTOMIE

O. Hermine et F. Suarez

DÉFINITION

La splénectomie consiste en l'ablation de la rate. Elle est parfois nécessaire en urgence après une rupture de rate spontanée ou traumatique. Dans d'autres cas, elle fait partie intégrante d'une démarche diagnostique et/ou thérapeutique d'une hémopathie.

INDICATIONS

Splénectomie à visée diagnostique

Les ponctions et, a fortiori, les biopsies spléniques sont contre-indiquées en raison du risque hémorragique. La splénectomie est donc parfois nécessaire lorsqu'il existe une splénomégalie isolée. Il faut cependant avoir éliminé :

— les *splénomégalies non tumorales* (hypertension portale, splénomégalie infectieuse, bactérienne, parasitaire, virale), les splénomégalies dites tropicales, les maladies de surcharge (amylose, maladie de Gaucher…) ;

— les *splénomégalies tumorales associées aux proliférations lymphoïdes de bas grade* (en particulier une leucémie à tricholeucocyte ou un lymphome splénique villeux), aux hémopathies myéloïdes chroniques (syndrome myéloprolifératif) et plus rarement aux hémopathies myéloïdes aiguës (où l'atteinte splénique est rarement isolée), par l'examen de la formule sanguine, du frottis sanguin, du myélogramme et de la biopsie médullaire ;

— les *splénomégalies des hémolyses chroniques* par un dosage de l'haptoglobine, de la bilirubine libre et des réticulocytes, même si l'hémoglobine est normale comme cela se voit au cours des anémies hémolytiques compensées ;

— un *déficit immunitaire* (congénital ou acquis) ou une *maladie auto-immune* (lupus érythémateux disséminé) où la splénectomie n'est pas justifiée à visée diagnostique.

En l'absence d'étiologie déterminée par des examens non invasifs, l'échographie, voire l'examen tomodensitométrique splénique sont

indispensables. Si la rate est hétérogène, la splénectomie doit être discutée ; si elle est homogène et modérée, une simple surveillance peut être adoptée. En cas d'augmentation du volume splénique, la splénectomie est alors indiquée.

Splénectomie pour bilan d'extension d'une hémopathie maligne

Cette indication est maintenant devenue exceptionnelle et elle ne se discute même plus pour la maladie de Hodgkin, du fait des progrès de l'imagerie, de l'extension de l'utilisation de la chimiothérapie dans les formes localisées. Le recours au TEP-FDG devrait permettre de résoudre les très rares interrogations résiduelles.

Splénectomies thérapeutiques

Splénectomie au cours des cytopénies auto-immunes

Au cours du purpura thrombocytopénique idiopathique chronique (≥ 6 mois) avec moins de 50 000 plaquettes/mm^3, après échec de la corticothérapie, et éventuellement d'autres tentatives thérapeutiques médicales, l'indication ne fait pas débat (*voir* p. 344). Une étude de la durée de vie des plaquettes n'est pas indispensable. Elle permet surtout d'éliminer une autre cause de thrombopénie rare non périphérique dans les formes qui n'ont pas été traitées ou n'ont pas répondu au traitement médical. L'intérêt pronostique de cet examen n'est pas admis par tous les auteurs. Cependant, certaines études ont démontré qu'une destruction purement splénique des plaquettes permet de prédire une guérison dans plus de 90 p. 100 des cas, alors qu'en cas de destruction hépatosplénique cette fréquence descend à 50 p. 100.

Au cours des anémies hémolytiques auto-immunes, elle est indiquée seulement à anticorps IgG ou mixtes, en cas de corticorésistance ou de corticodépendance, nécessitant une corticothérapie au long cours supérieure à 5 mg/j. L'étude isotopique du siège de destruction n'a pratiquement plus d'indication.

Au cours des neutropénies auto-immunes, et en particulier du syndrome de Felty, des améliorations ont été décrites après splénectomie.

Anémie hémolytique constitutionnelle

Au cours des sphérocytoses héréditaires, la splénectomie est indiquée en cas d'anémie ou même en l'absence d'anémie en cas de lithiase vésiculaire ou encore de surcharge martiale progressive. La splénectomie dans la mesure du possible devrait s'effectuer après l'âge de 6 ans (pour diminuer les risques infectieux), ou au cours d'une

intervention pour une lithiase vésiculaire. Elle est beaucoup plus discutée au cours des autres anémies hémolytiques constitutionnelles. Elle peut être discutée dans les déficits en pyruvate kinase et dans certaines thalassémies homozygotes pour améliorer les rendements transfusionnels. Dans les syndromes drépanocytaires homozygotes, elle est très rarement indiquée puisqu'il existe une asplénie liée aux thromboses multiples au cours de l'évolution. On peut la discuter chez les doubles hétérozygotes SC, la rate pouvant être volumineuse et entraîner une anémie mal tolérée et un mauvais rendement transfusionnel.

Hypersplénisme

Il s'agit d'une indication rare. Lorsque les cytopénies sont trop importantes et notamment l'anémie, elle peut être discutée, par exemple dans la maladie de Gaucher et dans les hémoglobinoses SC.

Pathologies malignes

- Au cours des *syndromes myéloprolifératifs*, elle est très rarement indiquée. Elle n'améliore pas le pronostic et l'efficacité thérapeutique est incertaine. Dans la splénomégalie myéloïde, lorsqu'elle est très volumineuse, son ablation peut être justifiée, mais elle comporte un risque de mortalité d'environ 25 p. 100 lié aux complications peropératoires, notamment thrombotiques. Un autre risque est l'aggravation du syndrome prolifératif avec augmentation importante du volume du foie. Elle est donc en général réservée aux formes avec insuffisance médullaire nécessitant des transfusions rapprochées, ou avec splénomégalie mal tolérée. Sa place en pré-allogreffe chez certains patients est discutée.
- Au cours des *hémopathies lymphoïdes chroniques*, elle est indiscutable en cas de cytopénies auto-immunes associées résistantes ou dépendantes des corticoïdes. Le risque infectieux est augmenté dans ces circonstances. Parfois, elle permet l'utilisation ultérieure de chimiothérapie impossible en raison de cytopénie liée à une volumineuse splénomégalie et peut rendre de grands services, notamment dans les formes de leucémie lymphoïde chronique où la seule hypertrophie est splénique.
- C'est le cas aussi des *lymphomes spléniques à lymphocytes villeux* qui ne répondent pas ou rechutent après traitement médical (*voir* p. 314).

SOINS PRÉ-OPÉRATOIRES

Avant une splénectomie, une vaccination antipneumococcique doit être effectuée, dans les jours qui la précèdent. Cette vaccination n'est

efficace que vis-à-vis d'environ 70 p. 100 des souches de pneumocoques. De plus, en cas de syndrome lymphoprolifératif avec hypogammaglobulinémie ou chez les patients traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs, elle n'entraîne que rarement la synthèse d'anticorps antipneumococciques. La vaccination anti-*Haemophilus* est également conseillée.

Au moment de l'intervention, il est préférable que les patients sous corticoïdes le soient aux doses les plus faibles possibles. Ainsi, le risque hémorragique d'une splénectomie au cours d'un purpura thrombopénique idiopathique étant faible, même à moins de 10 000 plaquettes/mm^3, il n'est pas nécessaire d'avoir recours systématiquement à une corticothérapie. Il est d'ailleurs exceptionnel d'avoir besoin de transfusions de plaquettes pré-opératoires. Si nécessaire, la perfusion de gammaglobulines est préférable pour faire remonter les plaquettes, par exemple si la splénectomie est réalisée par cœlioscopie ou en cas d'hémorragie pré-opératoire.

TECHNIQUES OPÉRATOIRES

Trois techniques sont possibles.

Voie classique

La laparotomie est indiquée au cours d'une splénectomie dans le cas de bilan d'extension des maladies hématologiques, lorsque l'on veut faire un diagnostic sur une hémopathie car elle permet l'examen du reste des ganglions abdominaux et du foie. Elle semble être préférable car plus facile chez les sujets âgés, obèses et au cours des splénomégalies volumineuses.

Voie laparoscopique sous cœlioscopie

C'est la technique privilégiée surtout chez les sujets jeunes, ayant un bon état général. Elle doit être réservée aux splénectomies non diagnostiques, par exemple pour traitement de cytopénie auto-immune, l'examen histologique n'étant pas indispensable. Elle est possible même au cours des purpuras thrombopéniques immunologiques avec thrombopénies profondes, après correction médicale préalable de la thrombopénie par injections de gammaglobulines. L'intérêt réel en termes de coût/performance de la splénectomie par laparotomie n'a pas vraiment été évalué, mais la technique est maintenant privilégiée.

Splénectomie partielle

L'objectif est de réduire le risque infectieux. Cela est surtout envisagé chez les petits enfants atteints d'anémie hémolytique congénitale sévère. Une splénectomie totale peut ensuite être nécessaire lorsque l'enfant est plus âgé et que l'anémie se réaggrave. Sinon, elle n'a pas d'indication pour les pathologies malignes ou auto-immunes (risque de récidive).

COMPLICATIONS

Ces complications sont principalement de deux ordres : infectieuses et thrombotiques. On peut les rencontrer également au cours d'états d'asplénies fonctionnelles dont les étiologies sont résumées dans le tableau 5-III.

Infections

Il s'agit de tableaux infectieux foudroyants avec fièvre, céphalée, confusion précédant de quelques heures le coma et le décès en 24 à 48 heures, dans un tableau de choc avec acidose métabolique, hypoglycémie, coagulation intravasculaire disséminée et nécrose hémorragique des surrénales. Les germes responsables sont le pneumocoque (50 p. 100 des cas), le méningocoque (15 p. 100 des cas), *Haemophilus influenzae* (10 p. 100 des cas), les streptocoques de divers groupes (10 p. 100 des cas) et beaucoup plus rarement *Pseudomonas*, des colibacilles et des staphylocoques. Les accès palustres sont également plus graves chez les patients splénectomisés.

Tableau 5-III **Causes d'asplénies fonctionnelles.**

Pathologique	Thérapeutique
• Maladie cœliaque • Dermatite herpétiforme • Drépanocytose • Amylose • Thrombose splénique • Lupus érythémateux (anticoagulant circulant) • Tumeurs spléniques • Sarcoïdose	• Irradiation splénique • Embolisation splénique • Corticoïdes • Allogreffe de moelle après conditionnement myéloablatif

La gravité des accidents dépend essentiellement de l'âge lors de la splénectomie (50 p. 100 de mortalité si la splénectomie a lieu avant un an, versus 2 p. 100 pour tous les âges), et de l'état immunitaire associé (plus grave chez les patients hypogammaglobulinémiques, traités par chimiothérapie ou allogreffés).

Pour réduire ce risque, il faut vacciner contre le pneumocoque de préférence avant la splénectomie et revacciner tous les 5 ans. L'antibioprophylaxie à vie par pénicilline par voie orale n'est pas discutée chez l'enfant (1 MU 2 fois par jour) ou par le cotrimoxazole ou l'érythromycine en cas d'allergie. Chez l'adulte, la recommandation consensuelle actuelle est un traitement de 2 ans à 2 millions d'unités de pénicilline V, le risque infectieux semblant diminuer après 2 ans. ▶▶ En cas de déficit immunitaire (leucémie lymphoïde chronique, allogreffe…), **le traitement doit être poursuivi à vie**. En raison d'un pourcentage non négligeable de résistance des pneumocoques, il faut prévenir les patients que le risque infectieux persiste toute la vie même s'il est minime, et donc que toute fièvre élevée et brutale impose un avis médical et un traitement d'urgence par 2 g de ceftriaxone (Rocéphine®).

En cas de voyage à l'étranger, il faut conseiller aux patients de partir avec 2 g de Rocéphine® pour injection parentérale.

> Tout patient splénectomisé doit être porteur d'un document (carte de portefeuille) indiquant cet antécédent et recevoir des informations écrites sur les risques et la conduite à tenir en cas de fièvre élevée.

Complications thrombotiques

Le risque thrombotique est accru dans la période post-opératoire. Les facteurs de risque sont les syndromes myéloprolifératifs (hyperplaquettoses parfois considérables et persistantes) et les rates volumineuses. Lorsque les plaquettes s'élèvent à plus de 500 000/mm^3, il est justifié de débuter un traitement par antiagrégants plaquettaires, par exemple 100 mg d'aspirine un jour sur deux. En cas de volumineuse splénomégalie avec dilatation de la veine splénique, une héparinothérapie préventive est prudente.

Autres complications plus rares

Pneumopathies post-opératoires, abcès sous-phrénique, hémorragie, hématome dans la loge splénique.

MODIFICATIONS DE L'HÉMOGRAMME APRÈS SPLÉNECTOMIE

• L'élévation des plaquettes est quasi constante. Celles-ci reviennent à la normale en plusieurs semaines, parfois en plusieurs années.
• L'élévation de la leucocytose à prédominance neutrophile dans les jours qui suivent, puis associée à une augmentation des lymphocytes et des monocytes. Rarement, hyperlymphocytose chronique à plus de 5 000 lymphocytes/mm^3.
• La présence de corps de Jolly (restes nucléaires dans les hématies) est une marque indélébile de la splénectomie comme de l'asplénie.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 401.

SÉRUM ANTILYMPHOCYTAIRE

A. Buzyn

MÉCANISME D'ACTION

Le sérum antilymphocytaire (SAL), encore appelé antithymoglobulines (ATG), est obtenu par l'immunisation d'animaux avec des lymphocytes humains ou la lignée T CD4 Jurkat. Il contient des immunoglobulines polyclonales de cheval ou de lapin dirigées contre les différents antigènes portés par les lymphocytes (molécules d'adhésion, CD8, CD16, CD28, CD40, CD58, CD54, CD4, CD3, molécules HLA de classe I). Il s'agit d'un puissant immunosuppresseur utilisé dans trois indications principales en hématologie : l'aplasie médullaire idiopathique, le conditionnement des allogreffes et la maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVH aiguë) après greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le sérum antithymocitaire de cheval n'était plus produit depuis plusieurs années, sans réaction des utilisateurs en France. Une étude nord-américaine récente a toutefois apporté la démonstration que le sérum de cheval était plus efficace que le sérum de lapin, en tout cas dans l'aplasie médullaire idiopathique.

Le SAL induit une déplétion profonde in vivo en lymphocytes T, mais aussi une lymphopénie globale. Il a également été décrit un léger effet

stimulateur sur les fonctions lymphocytaires T qui peut expliquer pourquoi l'effet du SAL dans l'aplasie médullaire n'a pu être reproduit par d'autres médicaments immunosuppresseurs plus classiques ou par des anticorps monoclonaux antilymphocytes T. Par ailleurs, le SAL induit des neutropénies et des thrombopénies, car les antigènes HLA portés par ces cellules, sont reconnus par les immunoglobulines animales malgré les absorptions successives auxquelles elles sont soumises.

MODE D'UTILISATION ET COMPLICATIONS PRÉCOCES

Le SAL a d'importants effets secondaires pendant les injections, pouvant aller d'une simple fièvre avec frissons jusqu'à l'état de choc immunoallergique (hypersensibilité de type IV) (surtout redouté au moment des deux premières injections). On observe également des anomalies du bilan hépatique ou rénal, des hypertensions artérielles ou des syndromes de fuite capillaire. On recommande donc d'effectuer les injections de SAL sous étroite surveillance médicale en perfusion lente (de 8 heures) en associant de la méthylprednisolone à 1 ou 2 mg/kg/j. Les injections se font sur cathéter central afin de pouvoir réanimer un éventuel état de choc, avec une seringue d'adrénaline prête au lit du malade. En cas d'intolérance (fièvre, rash, frissons), on peut réduire le débit de perfusion. Une complication allergique grave nécessite de changer de produit.

EFFETS SECONDAIRES TARDIFS

Sept à 10 jours après un traitement par SAL, on peut observer une maladie sérique (hypersensibilité de type III) associant tout ou partie des symptômes suivants : fièvre, arthralgies, rash cutanéomuqueux, céphalées, douleurs abdominales, hématurie, protéinurie, adénopathies, pleurésie, péricardite. L'incidence des maladies sériques a cependant diminué depuis que l'on associe systématiquement de fortes doses de stéroïdes en début de traitement. Le risque à moyen terme est celui de la déplétion T et du déficit immunitaire qui dure plusieurs semaines, c'est-à-dire essentiellement infectieux (bactérien, viral, opportuniste, à levures, et de syndrome lymphoprolifératif EBV induit après greffe de cellules souches hématopoïétiques). Les produits sanguins doivent être systématiquement irradiés après traitement par SAL pour éviter des GVH post-transfusionnelles.

POSOLOGIE

La posologie communément admise pour le traitement d'une aplasie médullaire est de 15 mg/kg/j pour le SAL de cheval et 3,5 mg/kg/j

de SAL de lapin (ATG) pendant 5 jours associé à la méthylprednisolone et à la ciclosporine.

RÉSULTATS

Dans les aplasies médullaires, on observe environ 30 p. 100 de réponses complètes et 30 p. 100 de réponses partielles à l'association SAL et ciclosporine.

Les risques à long terme chez les patients traités pour aplasie médullaire sont une fréquence plus élevée de néoplasies secondaires par rapport à la population générale et un risque d'émergence de maladies médullaires clonales de type hémoglobinurie paroxystique nocturne ou myélodysplasie.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 401.

CICLOSPORINE A

A. Buzyn

INDICATIONS

La ciclosporine (famille des anticalcineurines) a une activité immunosuppressive par inhibition de la production d'interleukine 2 par les lymphocytes T CD4+. Elle n'a pas de toxicité hématologique. Elle n'interfère pas avec la maturation des lymphocytes T, ni sur l'activité NK. Son indication hématologique principale est donc la transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe en raison de son action préférentielle sur la phase initiale de la réponse immunitaire. Elle a été également utilisée dans certaines maladies auto-immunes, mais son emploi dans ces indications reste très ponctuel (anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombocytopénique idiopathique, érythroblastopénie, proliférations à LGL symptomatiques). L'autre indication de choix est l'aplasie médullaire idiopathique en association avec le sérum antilymphocytaire ou utilisée isolément, permettant d'obtenir environ 50 p. 100 de réponse. Elle est plus rarement utilisée seule dans cette indication.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La ciclosporine a été introduite dans les années 1980 en prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La plupart des études montrent la supériorité de l'association méthotrexate (3 ou 4 doses) et ciclosporine jusqu'à J+150, en termes de survie, par rapport au méthotrexate seul. Dans cette indication, la ciclosporine est employée à partir du J–1 de la greffe, à une dose variant de 2 à 6 mg/kg selon les types de greffon et de conditionnement, en intraveineux continu. Le relais per os est pris à la sortie de l'hôpital, et il faut alors au moins doubler ou tripler la dose journalière pour obtenir des taux sériques équivalents.

Aplasie médullaire idiopathique

Dans l'aplasie médullaire idiopathique, les études montrent une supériorité de l'association du sérum antilymphocytaire suivi de la ciclosporine pendant au moins un an, sur les autres thérapeutiques. La ciclosporine est alors employée per os, à la fin du traitement par le sérum antilymphocytaire, à la dose de 4 ou 5 mg/kg/j (*voir* p. 330).

PHARMACOLOGIE

La ciclosporine liquide (Sandimmun®) est un produit peu hydrosoluble et doit être prise dans du lait ou du jus d'orange. Son absorption intestinale est extrêmement variable, ce qui oblige à une surveillance des taux sériques régulière, surtout en début de traitement. Le Néoral® (formule galénique en capsules molles), absorbé de façon plus satisfaisante que le Sandimmun®, a donc l'avantage d'entraîner des taux sériques plus stables et a remplacé progressivement l'ancienne forme, permettant souvent de réduire la dose journalière. La concentration sanguine maximale est obtenue entre 1 et 6 heures après la prise. La fixation protéique dans le plasma est de 90 p. 100. L'élimination est biliaire à plus de 90 p. 100.

Le traitement par ciclosporine doit être étroitement surveillé médicalement ; il expose à un risque infectieux. Les vaccins vivants sont contre-indiqués.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Selon les indications, que l'on utilise la voie intraveineuse continue (généralement dans la période d'hospitalisation post-allogreffe) ou

la voie orale, la dose de ciclosporine varie de 2 mg/kg à 15 mg/kg. Compte tenu des importantes variations individuelles de l'absorption et de la pharmacocinétique du produit, il est impératif de suivre le taux sanguin. Les effets secondaires sont plus fréquents à des taux élevés. En cas de traitement per os, la dose quotidienne doit être administrée en deux prises à 12 heures d'intervalle. Il faut déterminer le T0 (juste avant l'administration de la dose du matin) afin que le patient ne soit jamais en sous- ou surdosage. Le dosage de ciclosporine doit être toujours compris entre 100 et 300 ng/ml dans le sang total lorsqu'il est effectué par méthode déterminant spécifiquement la ciclosporine inchangée. Cette fourchette varie en fonction du type de greffe. En pratique, la posologie doit être adaptée d'une part aux dosages sériques, d'autre part aux effets indésirables observés (tremblements, hypertension artérielle), et enfin à la clairance rénale et au bilan hépatique. Chez des patients ayant une mauvaise absorption (troubles gastro-intestinaux ou malabsorption liés à la GVH notamment), les taux sériques observés peuvent être extrêmement variables, et la voie intraveineuse est hautement recommandée.

EFFETS SECONDAIRES

- *Insuffisance rénale*. Le principal effet indésirable de la ciclosporine est l'insuffisance rénale. La dose de ciclosporine doit être impérativement adaptée à la fonction rénale. En cas d'altération de la fonction rénale, il ne faut pas attendre d'avoir un dosage de la ciclosporine trop élevé pour réduire la dose.
- *Hypertension artérielle*. Cet effet est pratiquement constant chez les patients greffés et, en particulier, si on doit associer une corticothérapie. Les inhibiteurs calciques permettent en général de contrôler l'hypertension artérielle, mais risquent d'augmenter les taux sériques de ciclosporine (*voir ci-dessous*).
- *Hépatotoxicité*. La ciclosporine peut entraîner une élévation de la bilirubine et des enzymes hépatiques qui est le plus souvent modérée, mais peut parfois conduire à l'interruption du traitement.
- *Tremblements des extrémités et douleurs des membres inférieurs*. C'est un signe fréquent en cas de surdosage.
- *Crises convulsives*. La ciclosporine peut exceptionnellement induire des crises convulsives ; celles-ci sont plus fréquentes chez les enfants.
- *Sensation de brûlures des extrémités*. Les patients se plaignent fréquemment en début de traitement d'une sensation de brûlures des extrémités qui disparaît rapidement.
- *Hypertrichose* réversible à l'arrêt du traitement.
- *Anorexie*, *nausées*, *vomissements* nécessitant exceptionnellement l'arrêt du traitement.

• *Hypertrophie gingivale* régressive sous traitement par azithromycine (Zithromax®) pendant 5 jours.
• *Hyperkaliémie*, le plus souvent sans conséquence clinique.
• *Hyperglycémie*.
• *Hypomagnésémie* qu'il faut supplémenter.
• *Micro-angiopathie thrombotique*. C'est une complication non rare après une greffe de moelle et qui nécessite impérativement l'arrêt du traitement. La micro-angiopathie thrombotique une fois déclarée peut être difficile à contrôler. L'intérêt des échanges plasmatiques est controversé dans ce contexte. En revanche, le ramipril (Triatec®) semble intéressant. Elle est probablement secondaire à des lésions de l'endothélium vasculaire induites par la ciclosporine.
• *Œdème du visage et rétention hydrosodée*. Cela est essentiellement signalé en greffe de cellules souches hématopoïétiques.
• *Syndrome de fuite capillaire*. Chez certains patients, on peut noter en début de traitement un syndrome de fuite capillaire qui est cependant exceptionnel.
• *Syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV*. Sa fréquence est identique à celle observée avec d'autres traitements immunosuppresseurs. Elle est liée à l'intensité et à la longueur du traitement.

Chez la femme enceinte, son innocuité n'est pas formellement établie et, en raison du passage dans le lait maternel, il est déconseillé aux femmes de continuer l'allaitement. La ciclosporine n'est pas tératogène chez l'animal.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

De très nombreux médicaments modifient les taux sanguins de ciclosporine. Il est prudent de référer systématique aux documents validés par l'AFSSAPS.

Augmentation des taux

Certains produits sont susceptibles d'entraîner une augmentation des taux sériques et leur association est donc à prendre en compte : corticoïdes, contraceptifs oraux, cimétidine, méthotrexate, certains antagonistes calciques comme le dilthiazem, nicardipine, vérapamil. En cas d'association avec l'un ou l'autre de ces médicaments, il convient de diminuer les doses de ciclosporine et de contrôler la fonction rénale et le taux sanguin.

Les diurétiques thiazidiques et furosémide, les azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole), érythromycine, pristinamycine, josamycine, doxycycline, clarithromycine,

roxithromycine entraînent systématiquement une augmentation des taux sériques. Il convient donc de modifier la posologie de ciclosporine à la baisse en cas d'introduction d'un de ces produits et de recontrôler rapidement le dosage sérique.

Diminution des taux

• Triméthoprime seul ou en association.
• Inducteurs enzymatiques hépatiques : rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, barbituriques phénytoïdes.
• L'addition de produits néphrotoxiques est déconseillée : le melphalan est à prendre en compte ainsi que les aminosides et l'amphotéricine B.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 402.

ANDROGÈNES

A. Buzyn

Les androgènes sont utilisés depuis les années 1960 comme traitement des insuffisances médullaires primitives et secondaires. Leur effet pourrait résulter d'une action directe au niveau des cellules souches, en mettant en cycle les cellules souches myéloïdes, et d'une stimulation de la synthèse d'érythropoïétine (cette dernière ne pouvant toutefois pas expliquer l'effet sur les autres lignées myéloïdes).

EMPLOI DES ANDROGÈNES DANS L'APLASIE MÉDULLAIRE

Les androgènes sont utilisés depuis une cinquantaine d'années, mais leur efficacité clinique reste controversée selon les équipes. Certains ont essayé de distinguer une différence d'efficacité entre les 5-alpha-

et les 5-bêta-androstanes sans y parvenir. Le médicament le plus utilisé en France était l'Halotestin® (fluoxymestérone) qui semble moins hépatotoxique que le Nilevar® (noréthandrolone), mais seul ce dernier est encore disponible.

Les fortes doses semblent plus efficaces en termes de survie que les faibles doses (de l'ordre de 1 mg/kg/j). L'amélioration débute généralement par une action sur la lignée rouge. Il existe environ 30 p. 100 de réponses à long terme aux androgènes quand ils sont utilisés seuls, et leur action prédomine sur la lignée érythroïde. Ils sont généralement inefficaces quand la cytopénie prédomine sur la lignée plaquettaire.

Il faut en règle 8 mois à 1 an pour pouvoir juger de l'efficacité, qui se manifeste rarement avant 3 mois. Il existe un risque de rechute à l'arrêt du traitement, c'est la raison pour laquelle la décroissance thérapeutique doit être très lente sur 1 ou 2 ans. Les résultats des études associant des androgènes au traitement immunosuppresseur penchent plutôt pour une amélioration du taux de réponse et de la survie chez les patients recevant en plus des androgènes. Certains patients semblent réellement dépendants de l'androgénothérapie, et ce traitement peut également apporter un bénéfice chez des patients ne répondant pas au traitement immunosuppresseur. Il convient donc de ne pas l'oublier dans l'arsenal thérapeutique des aplasies médullaires.

TOXICITÉ DES ANDROGÈNES

La toxicité des androgènes explique qu'ils ne soient pas toujours utilisés chez les patients aplasiques. En effet, les effets secondaires sont nombreux : ils associent une virilisation (poussée pileuse, acné, raucité de la voix) de la femme et de l'enfant, qui ne sont que partiellement régressifs à l'arrêt du traitement. Chez la femme, ils entraînent également une anovulation. Chez l'homme, en particulier âgé, les androgènes induisent des rétentions aiguës d'urine sur des adénomes prostatiques sous-jacents. Utilisés en pédiatrie, les androgènes accélèrent la croissance, mais ne semblent cependant pas entraîner la soudure précoce des cartilages de conjugaison, car les enfants suivis au long cours gardent une taille attendue. Enfin, il a été signalé que les androgènes augmentent le taux de triglycérides avec un risque accru d'athérosclérose chez les sujets jeunes.

Il existe également une toxicité hépatique qui peut être sévère. On peut voir des ictères de type rétentionnel ou des cholestases dans plus d'un tiers des cas. Le risque d'induire une péliose hépatique, se révélant par une hémorragie intrahépatique, un adénome, voire un hépatocarcinome, a été décrit mais semble faible.

AUTRES DÉRIVÉS DES ANDROGÈNES

Le danazol (Danatrol®) est un antigonadotrope à action androgénique. Utilisé initialement dans l'endométriose, il s'est révélé efficace dans d'autres affections comme le lupus érythémateux disséminé, l'œdème angioneurotique héréditaire. Il est surtout utilisé en hématologie dans le traitement du purpura thrombocytopénique idiopathique chronique (PTI) (*voir* p. 345). Le mécanisme d'action du danazol dans les pathologies auto-immunes reste l'objet d'hypothèses diverses mal étayées et, pour le moment, peu étudiées. Une diminution du nombre de récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines sur les monocytes a été notamment suggérée. Les effets secondaires minimes en font un médicament intéressant bien qu'aucune étude n'ait permis que l'AMM puisse être étendue à ces indications. La dose habituellement préconisée est de 10 à 15 mg/kg/j. Le schéma le plus souvent proposé dans les PTI est, chez un adulte, 3 cp/j pendant 2 mois puis, en cas d'efficacité, diminution de 1 cp tous les 2 mois jusqu'à l'arrêt.

Dans le PTI, le danazol entraîne une normalisation du chiffre de plaquettes chez environ 50 p. 100 des patients et un effet incomplet chez 20 p. 100 d'entre eux. Certains ont noté une cessation du syndrome hémorragique, même chez des patients pour lesquels le chiffre de plaquettes n'augmente pas, suggérant un effet direct sur l'endothélium vasculaire. L'ascension du chiffre des plaquettes est généralement lente, en une à six semaines, et le traitement doit être diminué progressivement jusqu'à éventuellement la définition d'une dose d'entretien qui se situe généralement entre 50 et 200 mg/j. L'arrêt total du traitement entraîne souvent une rechute. Les résultats sont identiques chez les patients splénectomisés. Le danazol a un effet synergique avec les corticoïdes lorsqu'ils sont associés au début du traitement. L'indication essentielle est le purpura thrombopénique chronique dans l'attente du délai requis pour la splénectomie (6 mois du diagnostic) ou dans l'espoir d'éviter la splénectomie. Les tentatives d'essais contrôlés se heurtent à de nombreuses difficultés. Dans les autres cytopénies auto-immunes, les réponses semblent anecdotiques.

TOXICITÉ DU DANAZOL

Les effets secondaires sont rares et régressifs à l'arrêt du traitement. Ils consistent en des nausées, vomissements, crampes, myalgies, nervosité et hépatite cytolytique. L'effet androgénique est faible, mais peut tout de même gêner l'emploi du médicament chez les femmes jeunes. Il existe fréquemment une aménorrhée ou une oligoménor-

rhée, ce qui est un effet secondaire bénéfique dans ce contexte de thrombopénie. Cependant, il n'est pas établi qu'aux doses d'entretien, le danazol est contraceptif chez la femme. Quelques rares cas de thrombopénie aiguë immuno-allergique ont été attribués à ce médicament, caractérisés par l'aggravation de la thrombopénie en début de traitement.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 402.

IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES

O. Hermine et F. Suarez

Les immunoglobulines polyvalentes obtenues à partir d'un pool de donneurs sont de plus en plus utilisées en hématologie dans diverses indications, d'une part à visée substitutive pour pallier un déficit en anticorps, d'autre part comme immunomodulateur (de mécanisme discuté et complexe) dans certaines pathologies auto-immunes ou apparentées.

PRÉPARATIONS D'IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES

Les immunoglobulines, comme les autres dérivés du sang dits stables, sont maintenant assimilées à des médicaments et sont distribuées par les pharmacies hospitalières. Elles doivent donc, pour être commercialisées, avoir reçu une AMM (tableau 5-IV).

INDICATIONS

Les indications des immunoglobulines polyvalentes en hématologie sont présentées dans les tableaux 5-V et 5-VI, reprenant les recommandations des experts de l'AP-HP.

Tableau 5-IV **Immunoglobulines IV disponibles en France en 2011.**

Nom déposé*	Concentration	Voie d'administration
Gammagard®	5 p. 100	IV
Kiovig®	10 p. 100	IV
Privigen®	10 p. 100	IV
Sandobuline®	10 p. 100	IV
Tegeline®	5 p. 100	IV
Clairyg®	5 p. 100	IV
Octagam®**	5 p. 100	IV
Subcuvia®	16 p. 100	SC
Vivaglobin®	16 p. 100	SC
Gammanorm®	16 p. 100	SC

*Ces médicaments sont en liste I, inscrits sur la liste T2A et réservés à l'usage hospitalier.
** Temporairement retiré du marché en 2010. Réintroduction courant 2011.

Tableau 5-V **Indications des immunoglobulines polyvalentes en hématologie.**

Situations d'AMM

– Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps
– Déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps, en particulier leucémie lymphoïde chronique et myélome associés à des infections à répétition

Situations hors AMM (Protocoles thérapeutiques temporaires)

– Érythroblastopénies auto-immunes
– Infection de l'enfant par le VIH associée à des infections à répétition
– Infections aiguës sévères ou chroniques à parvovirus B_{19}, chez un patient atteint d'immunodéficience acquise ou constitutionnelle
– Neutropénies auto-immunes
– Thrombopénies auto-immunes
– Syndrome d'anticoagulation acquise par auto-anticorps

Tableau 5-VI **Indications à réserver aux situations d'urgences et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques.**

- Allogreffe de moelle osseuse
- Autogreffe de moelle osseuse
- Polyneuropathies associées à une gammapathie monoclonale IgM anti-MAG
- Lupus érythémateux systémique en dehors des cytopénies auto-immunes associées

Déficits de l'immunité humorale

Déficits congénitaux de l'immunité humorale

Les gammaglobulines sont utiles lors des agammaglobulinémies, des profondes hypogammaglobulinémies, des déficits en sous-classes d'immunoglobulines, portant surtout sur les IgG. Le traitement prévient les infections bactériennes et virales. Son but est de maintenir le taux des immunoglobulines à plus de 8 g/l. La posologie des perfusions intraveineuses varie de 200 mg à 500 mg/kg toutes les trois semaines. Ce traitement doit être poursuivi à vie. Il ne s'accompagne pas de complications à long terme. La voie sous-cutanée a été mise au point pour ces traitements substitutifs au long cours. Il nécessite toutefois plusieurs points d'injection (en moyenne injection de 10 à 20 ml par site chez l'adulte). Le rythme d'injections, effectué directement par le patient, est d'une semaine. L'administration par voie intraveineuse s'effectue en hôpital de jour (une demi-journée), mais peut, dans certains cas sélectionnés, se faire secondairement au domicile.

Hémopathies lymphoïdes

Les hémopathies lymphoïdes avec profonde hypogammaglobulinémie compliquée d'une infection peuvent bénéficier du même type de traitement que dans les déficits congénitaux. Son efficacité a été démontrée dans la leucémie lymphoïde chronique et dans le myélome.

Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques

Une étude randomisée contre placebo a montré que l'administration d'immunoglobulines à une dose de 50, 250 et 500 mg/kg/semaine de J–7 à J+100 n'apporte pas de bénéfice démontré :

— absence de bénéfice sur l'incidence des infections, la réaction de la GVH et des autres complications classiques de l'allogreffe ;

— absence de différence de survie à 2 ans ;

— effet délétère des immunoglobulines à fortes doses sur la survenue d'une maladie veino-occlusive.

L'indication en prévention de la GVH n'est donc plus reconnue par le comité d'experts et ne doit pas faire l'objet de prescriptions. Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ne sont donc indiquées qu'en cas d'hypogammaglobulinémie et à des doses substitutives.

Maladies auto-immunes et apparentées

Thrombocytopénies immunologiques

Au cours des purpuras thrombopéniques immunologiques idiopathiques, ou associés au virus VIH ou post-transfusionnels, les gamma-

globulines ont fait la preuve de leur efficacité. Celle-ci est dans la plupart des cas transitoire. Les doses classiques sont de 400 mg/kg/j pendant 5 jours, soit 2 g/kg dose totale. Des modifications ont été apportées à ce protocole. Si leur tolérance est bonne, des perfusions de 1 g/kg pendant deux jours sont aussi efficaces. Ce traitement entraîne une remontée des plaquettes débutant entre 1 et 15 jours, avec un retour habituel au taux antérieur entre 5 et 45 jours. La répétition des traitements peut être efficace, mais un épuisement thérapeutique s'observe souvent.

Malgré l'efficacité transitoire fréquente des gammaglobulines à fortes doses, leur place dans le traitement du purpura thrombocytopénique immunologique reste discutée (*voir* p. 345).

Autres cytopénies immunologiques

Dans les autres indications hématologiques, les immunoglobulines sont un traitement marginal. Elles ont parfois, mais rarement, montré leur efficacité dans certaines neutropénies auto-immunes.

Leur efficacité imprévisible est parfois spectaculaire, mais généralement transitoire dans les érythroblastopénies auto-immunes chroniques idiopathiques ou dans les érythroblastopénies chroniques dues au parvovirus B19 chez les patients immunodéprimés (VIH, hémopathies).

Pathologie de l'hémostase

Elles semblent efficaces, au moins transitoirement, chez certains patients avec auto-anticorps anti-VIII et méritent d'être essayées en première ligne. En revanche, leur efficacité reste discutée dans le traitement des anticoagulants circulants de type antiprothrombinase.

EFFETS SECONDAIRES

Modalités d'administration

Les traitements par immunoglobulines intraveineuses à fortes doses doivent se faire en milieu hospitalier sous surveillance. Il est recommandé de s'assurer de la tolérance du produit surtout lors de la première injection par une perfusion lente de 50 mg/kg/h. À la fin de la perfusion, il est prudent de surveiller les patients au moins une heure lors de la première injection et une demi-heure lors des injections suivantes. Les traitements à doses substitutives IV peuvent maintenant être organisés à domicile, mais avec beaucoup de précautions.

Réactions d'intolérance

Elles sont souvent peu graves et se manifestent par de la fièvre, des frissons et/ou des céphalées. Ces signes surviendraient plus fréquemment chez les patients avec un déficit immunitaire, au cours des injections rapides (supérieures à 200 mg/kg/h). Elles sont rares pour des débits plus lents (80 mg/kg/h). Parfois ces symptômes sont plus importants avec hypotension, tachypnée et malaise général.

Ces réactions peuvent s'accompagner de céphalées et de syndromes méningés. La ponction lombaire peut retrouver une méningite aseptique à polynucléaires neutrophiles.

Les symptômes cèdent à l'arrêt de la perfusion, parfois plus rapidement après administration de 4 mg de dexaméthasone ou d'antihistaminiques.

La reprise ultérieure des perfusions n'est pas contre-indiquée, mais il faut les débuter à des débits plus bas.

Accidents de surcharge

Ils sont possibles chez les patients avec insuffisance rénale ou cardiaque, et doivent être prévenus par des perfusions à débit plus lent, et l'administration de diurétiques.

Chocs anaphylactiques

Ils sont possibles et sont souvent liés à la présence d'anticorps anti-IgA chez les patients porteurs de déficit en IgA. Dans ces circonstances, pour éviter ce type d'accident, il faut utiliser des préparations de gammaglobulines dépourvues d'IgA (Gammagard®). Les formes sous-cutanées sont appauvries en IgA et sont souvent bien tolérées chez les patients présentant des manifestations systémiques.

Troubles métaboliques

Chez les patients avec insuffisance rénale et/ou diabète, il est recommandé de surveiller la créatinine dans les trois jours suivants ainsi que la glycémie et la glycosurie, et d'augmenter les doses d'insuline si nécessaire.

Modifications immunologiques

L'administration d'immunoglobulines humaines peut entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués (rougeole,

rubéole, oreillons, varicelle). Il est donc conseillé de les effectuer six semaines après la dernière perfusion de gammaglobulines.

Les traitements par immunoglobulines intraveineuses à fortes doses peuvent interférer avec les tests sérologiques, ainsi par exemple le test de Coombs érythrocytaire direct, et les sérologies virales peuvent se positiver de façon transitoire.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 402.



TRAITEMENT DE LA SURCHARGE MARTIALE

F. Lefrère

SAIGNÉE THÉRAPEUTIQUE

Indications

- Hémochromatose congénitale (+++).
- Surcharge martiale associée à une infection chronique par le virus de l'hépatite C.
- Porphyries cutanées (rares).
- Surcharges martiales post-transfusionnelles (et ne nécessitant plus de transfusion).

Objectif

Dans les hémochromatoses primitives, le consensus est d'abaisser et de maintenir le taux de ferritine sérique entre 50 et 100 µg/l sans tenir compte du taux de saturation de la transferrine qui peut demeurer parfois élevé.

Dans le contexte des traitements des surcharges en fer post-transfusionnelles, l'obtention d'un bilan martial dans les normes suffit.

Modalités pratiques

• Volume : jusqu'à 7 ml/kg (maximum 550 ml).
• Traitement d'attaque : cadence hebdomadaire (au maximum) avec contrôle mensuel du taux de ferritine toutes les 4 saignées.
• Lorsque le taux de ferritine atteint 200 µg/ml, on effectue les contrôles toutes les deux saignées.
• Traitement d'entretien par saignée tous les 2 à 4 mois selon les cas avec contrôle bi-annuel du taux de ferritine.
• Suspendre provisoirement les saignées si le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl.
• Recourir à une compensation concomitante par un soluté (sérum salé) administré par voie veineuse, de volume comparable à celui de la saignée en cas de mauvaise tolérance clinique, d'hypotension, de prise d'antihypertenseur (notamment de bêtabloquant).

Les personnes porteuses d'une hémochromatose sont à présent « réhabilitées » en France comme donneur de sang et peuvent effecteur 6 dons par an pour les hommes et 3 pour les femmes (à condition de ne présenter aucune autre contre-indication au don).

> Les hémochromatoses HFE associant au diagnostic un coefficient de saturation de la transferrine élevé, mais un taux de ferritine normal ne nécessitent pas de saignée, mais une surveillance.

ÉRYTRAPHÉRÈSE

Par un séparateur de cellules en circulation extracorporelle. Lourd, coûteux, pas d'indication véritable.

CHÉLATION MÉDICAMENTEUSE

Indications

• Patients avec surcharges martiales post-transfusionnelles (toujours dépendant de transfusion) et un pronostic hématologique laissant entrevoir une survie prolongée :

— hémoglobinopathies congénitales polytransfusées (thalassémie, drépanocytose) ;

— myélodysplasies de « bon pronostic » ou autres anémies centrales chroniques ; certaines études rétrospectives suggèrent une amé-

lioration du pronostic vital avec le traitement chélateur (des essais contrôlés sont en cours) ;

— myélodysplasie plus sévères mais pouvant bénéficier d'une allogreffe de moelle ;

— à discuter si le taux de ferritine supérieur à 1 000 µg/ml (généralement après une moyenne de 20 culots transfusés).

Un culot globulaire contient environ 250 mg de fer !

• Hémochromatoses congénitales avec contre-indication formelle aux saignées (rares).

CHOIX DES TRAITEMENTS

Traitement de référence : le déféroxamine (Desféral®)

• Dose recommandée de 20 à 60 mg/kg/j.
• L'administration en injection sous-cutanée lente (8 à 10 heures) 3 à 7 jours par semaine est efficace, mais contraignante et nécessite un équipement particulier : pompe, diffuseur… Des alternatives par administrations sous-cutanées rapides (quelques minutes) et fractionnées (deux fois par jour) sont possibles, mais moins efficaces.
• Douleurs et réactions locales aux points d'injections sont fréquentes. À long terme, des complications auditives ou oculaires sont possibles (à surveiller surtout chez les enfants).
• Susceptibilités infectieuses notamment à *Yersinia*, très rares cas de mucormycoses.
• Couleur « rouille » des urines (prévenir les patients).

Les alternatives : les chélateurs oraux

Les chélateurs oraux sont disponibles en pharmacie hospitalière pour le traitement des patients atteints d'hémoglobinopathie congénitale (tableau 5-VII). Leur emploi pour d'autres indications (hémopathies malignes) est possible en cas d'intolérance et/ou d'inefficacité du Desféral®, mais leur intérêt encore débattu. Des associations comprenant le Desféral® et l'Exjade® sont parfois proposées. La toxicité des chélateurs oraux à court terme paraît acceptable, mais des d'inconnus persistent sur le plus long terme (notamment pour les jeunes patients traités depuis leur enfance dans le cadre d'hémoglobinopathies).

Tableau 5-VII **Chélateurs oraux.**

	ICL 670 ou déférasirox (Exjade®)	**L1 ou défériprone (Ferriprox®)**
Posologies	20 mg/kg/j à jeun en une prise (maximum 30 mg/kg)	75 mg/kg/j en 3 prises quotidiennes
Effets secondaires	Troubles digestifs Éruption cutanée Majoration du taux de la créatinine	Agranulocytose (1 p. 100) Neutropénie (5 p. 100) Troubles digestifs Arthralgies
	Stop si ferritine < 500 mg/l	
Mesures particulières	Surveillance de la créatinine	Surveillance de la numération

POUR EN SAVOIR PLUS

Traitement par l'acide folique

LUCOCK M, YATES Z. Folic acid fortification: a double-edged sword. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2009 ; *12* : 555-564.

Traitement par la vitamine B_{12}

ANDRES E, FOTHERGILL H, MECILI M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. Expert Opin. Pharmacother, 2010 ; *11* : 249-256.

Corticothérapie

LLORCA G. Corticostéroïdes. Rev Prat, 1996 ; *46* : 91-98.

Splénectomie

HABERMALZ B, SAUERLAND S, DECKER G, DELAITRE B et al. Laparoscopic splenectomy: the clinical practive guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). Surg Endosc, 2008 ; *22* : 821-848.

Sérum antilymphocytaire

BIELORY L, GASCON P, LAWLEY TJ et al. Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine antithymocyte globulin for bone marrow failure. Medicine, 1988 ; *67* : 40-57.

REBELLATO LM, GROSS U, VERBANAC K, THOMAS J. A comprehensive definition of the major antibody specificities in polyclonal rabbit antithymocytes globulin. Transplantation, 1994 ; *57* : 685-694.

SCHEINBERG P, NUNEZ O, WEINSTEIN B, SCHEINBERG P, BIANCOTTO A, WU CO, YOUNG NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med, 2011 ; *365* : 430-438.

Ciclosporine A

KOVARIK JM, MUELLER EA, VAN BREE JB et al. Ciclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation – a multicenter investigation in kidney transplant patients. Transplantation, 1994 ; *58* : 658-663.

LEVY G, GRANT D. Potential for CSA-Neoral in organ transplantation. Transplant Proc, 1994 ; *26* : 2932-2934.

Androgènes

FRENCH COOPERATIVE GROUP FOR THE STUDY OF APLASTIC AND REFRACTORY ANEMIAS. Androgen therapy in aplastic anemia: Comparative study of high and low doses of different androgens. Scand J Haematol, 1986 ; *36* : 346-352.

NAJEAN Y, HAGUENAUER O. Long term (5 to 20 years) evolution of non grafted aplastic anemias. Blood, 1990 ; *76* : 2222-2228.

Immunoglobulines polyvalentes

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS). http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-medicaments/Immunoglobulines.

CORDONNIER C, CHEVRET S, LEGRAND M et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. Ann Intern Med, 2003 ; *139* : 8-18.

Traitement de la surcharge martiale

LEFRÈRE F. Hémochromatose. Rev Prat, 2007 ; *57* : 2291-2296.

MEERPOHL JJ, ANTES G, RÜCKER G, FLEEMAN N, NIEMEYER C, BASSLER D. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev, 2010 : CD007477.

MEERPOHL JJ, ANTES G, RÜCKER G, FLEEMAN N, MOTSCHALL E, NIEMEYER CM, BASSLER D. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2010 : CD007461.

Chapitre 6

Chimiothérapie

V. Ribrag

BASES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

GÉNÉRALITÉS

L'objectif de la chimiothérapie est la diminution de la quantité de cellules tumorales présentes dans l'organisme. Le problème essentiel des médicaments anticancéreux est d'entraîner un effet différentiel entre les cellules tumorales et les cellules normales pour obtenir une toxicité sélective sur les cellules tumorales. Récemment, de nouvelles classes d'agents anticancéreux (anticorps monoclonaux, inhibiteurs spécifiques de voies métaboliques, agents anti-angiogéniques) ont été développées. Ces nouvelles classes thérapeutiques ont des mécanismes d'action différents des agents cytotoxiques classiques et seront détaillées séparément.

AGENTS CYTOTOXIQUES

Il existe deux niveaux de toxicité sélective. Les cellules tumorales sont en division, or il existe une sensibilité particulière des cellules en division rapide pour les agents antitumoraux indépendamment du phénotype malin.

Sensibilité particulière due au phénotype malin. En effet, il a été observé essentiellement sur des lignées tumorales des différences cellulaires entre les cellules tumorales et les cellules normales pour un certain nombre de compartiments cellulaires. Ces modifications ne sont pas toutes présentes au niveau d'une tumeur. On peut citer par exemple des différences au niveau :

— de la fluidité membranaire ;

— de l'accessibilité du génome ;
— des enzymes d'activation ou de détoxification des médicaments anticancéreux ;
— des enzymes de la sphère ADN/ARN.

Ces différences sont responsables d'une accessibilité plus ou moins importante au niveau de la cible cellulaire des médicaments anticancéreux. Au total, il existe des différences faibles entre cellules tumorales et cellules normales. De plus, il n'existe pas de caractéristiques qualitatives présentes systématiquement dans toutes les cellules tumorales.

Temps de doublement de la tumeur. C'est un élément important, expliquant en partie la sensibilité d'une tumeur maligne à la chimiothérapie. Ce temps de doublement représente essentiellement le fait que, dans le cas des tumeurs à temps de doublement rapide, une fraction importante des cellules tumorales est engagée dans le cycle cellulaire. À l'inverse, une tumeur à temps de doublement lent peut être expliquée soit par une mort cellulaire importante par unité de temps, soit par le fait que peu de cellules sont engagées dans le cycle, ce qui est le cas le plus fréquent. Le temps de doublement est un élément essentiel de chimiosensibilité vu que les médicaments anticancéreux sont, pour la grande majorité d'entre eux, actifs sur des cellules en cours de division cellulaire. Le tableau 6-I montre quelques exemples illustrant l'importance de cet élément.

Tableau 6-I **Temps de doublement d'une tumeur.**

Tumeur	Temps de doublement (jours)	Possibilité d'obtention d'une rémission complète*
Lymphome de Burkitt	1	1 produit
Choriocarcinome	1,5	1 produit
Leucémie aiguë lymphoblastique	3	Association
Maladie de Hodgkin	4	Association
Adénocarcinome colique	80	Aucune
Carcinome bronchique	90	Aucune

* Les tumeurs ayant un temps de doublement d'environ 24 heures peuvent être mises en rémission complète avec l'utilisation d'un seul produit antitumoral. Plus le temps de doublement augmente, plus la rémission complète, est difficile à obtenir, même en cas d'utilisation de polychimiothérapie.

Mécanisme des anticancéreux

La cible essentielle est l'ADN génomique des cellules ou les protéines de la sphère ADN, à part les antimitotiques dont la cible est la tubuline. Dès le début de l'utilisation de ces médicaments, les éléments ayant fait supposer ce fait sont de trois ordres.

Éléments génétiques. Il existe une activité carcinogène de ces médicaments antitumoraux. Il existe un lien évident entre la carcinogenèse et la mutagenèse (la majorité des produits antitumoraux sont mutagènes).

Il existe une hypersensibilité aux agents anticancéreux des organismes présentant des anomalies touchant les enzymes de réparation de l'ADN (procaryotes et levure).

Éléments biochimiques. Les pontages ADN-ADN ou ADN-protéine observés en particulier avec les agents alkylants sont le plus fréquemment létaux. Lors de l'exposition aux médicaments anticancéreux, il existe une inhibition préférentielle de la synthèse de l'ADN. De plus, il y a une relation entre cytotoxicité et affinité pour l'ADN, altération de l'ADN et aptitude à s'y fixer (intercalation).

Éléments morphologiques. Les médicaments anticancéreux ont une localisation cellulaire préférentielle au niveau du noyau. Les altérations chromosomiques alors observées sont probablement à l'origine de la mort cellulaire.

Classification simplifiée

Ces produits sont classés en fonction de l'interaction supposée conduire à l'effet antitumoral.

On distingue :
- les composés formant des liaisons covalentes avec l'ADN :
  - les alkylants vrais,
  - les nitroso-urées,
  - la cisplatine ;
- les composés se fixant de manière réversible sur l'ADN : les intercalants ;
- les agents coupants :
  - les oxydants (bléomycine),
  - les modificateurs de la topo-isomérase II (anthracyclines, étoposide, VM26) ;
- les antimétabolites :
  - le méthotrexate,
  - la cytosine-arabinoside (cytarabine),
  - le 5-FU,

— les thiopurines, les thioguanines,
— la fludarabine, la cladribine ;
- les antimitotiques : la vincristine, la vinblastine.

Composés formant des liaisons covalentes avec l'ADN

Ce sont le plus souvent des agents alkylants présents sous forme de « prodrogues », qui donnent des métabolites intermédiaires très réactifs se liant de façon covalente avec de nombreux substrats. Les acides nucléiques sont la cible privilégiée des alkylants.

Le pontage ADN-ADN (intra- ou interchaîne) O6 ou N7 de la guanine interdit la réplication de l'ADN.

Il peut aussi s'agir de pontages ADN-protéine ayant les mêmes effets. Les agents alkylants ont été les premiers agents anticancéreux connus. Leur activité est très large et peut être modulée par les enzymes responsables de leur activation (cytochromes P450) ou de leur détoxification (système du glutathion). De plus, il a été montré que certaines enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN, plus particulièrement au niveau des sites préférentiels d'alkylation de certains agents anticancéreux (O6-alkyl-méthyl transférase pour les nitroso-urées), pouvaient rendre compte de la résistance de certaines tumeurs à ces agents.

Composés se fixant de manière réversible sur l'ADN (anthracyclines)

Ce sont des molécules polycycliques planes ayant la propriété de s'intercaler entre les plateaux de paires de bases. Cette intercalation entraîne un blocage de la progression des polymérases. Ces produits se fixant de manière réversible sur l'ADN, leur activité est concentration-dépendante. L'activité antitumorale de ces agents ne semble pas être directement liée à cette intercalation. L'intercalation n'explique pas tout.

En effet, il existe des intercalants puissants sans activité antitumorale (O-AMSA). De plus, les intercalants s'engagent de façon partielle entre les paires de base et l'écartement observé est souvent très voisin de la normale. Par ailleurs, il a été montré que ces agents avaient une activité antitumorale non pas due à leur activité intercalante, mais plutôt à leur activité anti-topo-isomérase II. Ils devraient donc être classés en agents coupants l'ADN de façon indirecte médiés par la topo-isomérase II.

Agents coupants

Par activité sur les topo-isomérases (les intercalants, l'étoposide et le VM26, les inhibiteurs de la topo-isomérase I). Les topo-isomérases sont des enzymes jouant un rôle essentiel dans la superstructure de l'ADN (superenroulement de la double hélice d'ADN). Ces enzymes ont pour

rôle physiologique de modifier le nombre de tours de superenroulement de la double hélice, permettant ainsi l'accessibilité de certaines régions du génome aux éléments s'y fixant (complexes protéiques). L'accessibilité du génome est une étape essentielle pour sa lecture ou sa réplication. Les topo-isomérases ont la capacité de créer des coupures simple brin (topo-isomérases I) ou double brin (topo-isomérase II) permettant à la double hélice de modifier son superenroulement. Les agents anticancéreux ayant une activité anti-topo-isomérase pervertissent l'activité normale de l'enzyme, entraînant des anomalies du complexe ADN-topo-isomérase qui seront responsables de cassures anormales de l'ADN.

Bléomycine. Cet agent anticancéreux est directement responsable de coupures sur l'ADN par l'intermédiaire de la création de radicaux OH (comme les radiations ionisantes) excessivement réactifs sur l'ADN. On observe des arrachements de la thymine des sites apuriques.

Antimétabolites

Ils agissent au niveau de la synthèse des nucléotides. Ils interviennent sur des enzymes clés de leur synthèse ou en prenant la place de nucléotides en bloquant la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Par exemple, le méthotrexate et la cytarabine sont largement utilisés en hématologie.

Méthotrexate. Après avoir pénétré par transport actif dans la cellule suivant les mêmes modalités que les folates naturels, le méthotrexate est un inhibiteur puissant de la dihydrofolate réductase (DHFR) responsable de la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate, ce qui entraîne un blocage de la synthèse des folates réduits, coenzymes essentielles du métabolisme des bases puriques.

Cytarabine. Le mode d'action de la cytarabine représente un autre exemple d'action des antimétabolites. La cytarabine est transformée à l'intérieur des cellules en Ara-CTP qui est incorporé dans les chaînes d'ADN, bloquant ainsi leur élongation. De plus, la cytarabine aurait une activité directe sur les ADN polymérases.

Antimitotiques (vincristine, vindésine, vinblastine)

Les antimitotiques agissent directement au niveau du fuseau en métaphase. Ils entraînent une dégradation du fuseau par action directe sur la tubuline (déstabilisation des polymères de tubuline).

En réalité, un médicament peut avoir plusieurs mécanismes d'action. Exemple, l'adriamycine :

- action intercalante ;
- inhibiteur des topo-isomérases II ;
- alkylation (fixation sur le carbone C7) ;
- coupure (formation d'anions superoxydes et de radicaux OH).

Néanmoins, l'identification des mécanismes essentiels d'action des médicaments anticancéreux a permis de proposer des associations polychimiothérapiques utilisant des médicaments ayant des mécanismes complémentaires. L'objectif est d'agir à différents niveaux sur le génome des cellules tumorales. Les grandes associations utilisées en hématologie tiennent compte de cette complémentarité. On peut prendre par exemple le protocole CHOP largement utilisé dans les lymphomes agressifs où l'association comporte un alkylant (le cyclophosphamide), un antimitotique (la vincristine), un inhibiteur des topo-isomérases II (l'adriamycine) et un corticoïde (ayant une activité lymphotoxique propre).

NOUVELLES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

Ces nouvelles classes d'agents anticancéreux sont en plein essor. Leur développement récent est, pour la plupart d'entre eux, lié à la compréhension de certains mécanismes cellulaires associés ou jouant un rôle essentiel dans le développement des hémopathies malignes (oncogenèse, prolifération, différenciation, angiogenèse, immunologie).

Anticorps monoclonaux

C'est en hématologie que le premier anticorps monoclonal a obtenu son autorisation de mise sur le marché pour une indication antitumorale (anticorps anti-CD20 : rituximab). Depuis d'autres anticorps ont été développés en hématologie. Ces anticorps se lient à une protéine présente au niveau de la membrane cytoplasmique de cellules normales et tumorales. L'utilisation des anticorps monoclonaux en thérapeutique humaine a longtemps été freinée par leur origine murine, responsable de l'apparition chez le patient d'anticorps neutralisants anti-gammaglobulines de souris. La technique d'« humanisation » a permis de lever cet obstacle. Elle consiste à utiliser les techniques de « génie génétique » pour ne conserver que la partie des gènes d'immunoglobuline de souris qui codent pour le site de reconnaissance de l'antigène et à le fusionner avec les gènes d'immunoglobuline humaine codant pour le reste de la molécule. En fonction des propriétés des protéines liées par ces anticorps, leur mode d'action et leur développement diffèrent.

En cas de liaison avec une protéine n'internalisant pas (modèle : les anticorps anti-CD20), ces anticorps sont capables d'induire la mort cellulaire soit directement par des voies d'induction d'apoptose encore mal connues, soit par l'intermédiaire du système du complément ou du système ADCC. Le mode d'action précis de ces anticorps n'est donc pas encore clairement défini. Ces anticorps se lient à des molécules peu clivées et n'ayant donc pas de formes solubles dans le

sérum, ce qui a rendu possible leur développement en les couplant à des radio-isotopes (dont l'objectif est d'entraîner la mort cellulaire des cellules ayant directement lié l'anticorps, mais aussi des cellules tumorales environnantes n'ayant pas lié l'anticorps).

Dans le cas des anticorps se liant à des protéines ayant la capacité d'internaliser dans la membrane cytoplasmique, des complexes associant l'anticorps et une molécule ayant elle-même des propriétés antitumorales (agent cytotoxique comme dans le cas du gemtuzumab ozogamicine) ont été développés. L'internalisation de l'agent cytotoxique potentialise l'effet antitumoral de l'anticorps ou des isotopes radioactifs (*voir plus loin*).

De nombreux anticorps sont actuellement en développement. La grande majorité de ceux-ci suivront ces deux grandes voies de développement en fonction des propriétés des protéines qu'ils lient.

Agents anti-angiogéniques

L'objectif plus large de la recherche de nouvelles molécules antitumorales dont sont issus les anti-angiogéniques est l'impact que pourraient avoir certaines molécules sur le tissu de soutien tumoral. En inhibant les fonctions et/ou la formation de se tissu, la prolifération tumorale pourrait être inhibée ou freinée. Il est quand même utile de rappeler que la grande majorité des cytotoxiques classiques ont une activité sur le tissu de soutien tumoral par effet anti-angiogénique ou autre. L'inhibition de la néo-angiogenèse induite par la prolifération tumorale pourrait être un des modes d'actions de molécules comme le thalidomide qui a cependant certainement aussi des effets intracellulaires variés sur certaines cellules tumorales.

Nouvelles « thérapeutiques ciblées »

Le premier exemple a été celui de l'acide tout-trans-rétinoïque (Vesanoïd®) dans les leucémies aiguës promyélocytaires. Ici cependant, c'est la découverte de l'efficacité de la molécule qui a conduit à la découverte de l'anomalie moléculaire (fusion des gènes PML et RARα : récepteur de l'acide rétinoïque). L'avancée actuelle est le développement de ces nouveaux médicaments à partir de la compréhension des mécanismes de transformation maligne. Les inhibiteurs des tyrosines kinases dont le chef de file historique est le STI 571 (imatinib, Glivec®, Gleevec®) ont déjà montré leur intérêt pour des tumeurs où il existe une dérégulation de certaines tyrosine kinases comme la leucémie myéloïde chronique (bcr-abl) et certains syndromes hyperéosinophiliques, ou les tumeurs digestives de type GIST (c-kit). Une recherche très active est en cours dans cette nouvelle approche de « thérapeutique ciblée ». Récemment, le bortézomib, ciblant le protéasome, a aussi intégré

l'arsenal thérapeutique en hématologie. Son mode d'action « inhibition d'une des voies de dégradation des protéines intracellulaires » n'en fait pas un inhibiteur spécifique d'une protéine oncogénique, le protéasome ayant une fonction majoritairement normale dans les cellules tumorales, mais a un impact important dans la régulation fine de nombreuses protéines impliquées dans le cycle cellulaire et/ou l'apoptose.

Agents déméthylants

La méthylation acquise de certains gènes est un phénomène fréquent dans les pathologies malignes notamment myéloïdes, mais dont le rôle pathogénique est mal connu. Des agents déméthylants ont, il y a plus de trente ans, été proposés pour déréprimer la synthèse de la chaîne gamma de globine dans les hémoglobinopathies constitutionnelles. Cette option avait été écartée, notamment en raison du potentiel mutagène de cette famille de médicament. Elles réapparaissent dans le traitement des myélodysplasies de mauvais pronostic avec des résultats encourageants (*voir plus loin*).

Trioxyde d'arsenic

L'arsenic fut pendant longtemps un produit de la pharmacopée « pré-moderne ». Abandonné, notamment du fait de sa toxicité, il réapparaît sous forme de trioxyde d'arsenic avec des résultats spectaculaires dans la leucémie aiguë promyélocytaire. Les essais dans d'autres hémopathies (myélome, lymphomes) ont été décevants.

INDICATIONS DES PRINCIPALES MONOCHIMIOTHÉRAPIES

AGENTS CYTOTOXIQUES CLASSIQUES

Chlorambucil (Chloraminophène®)

Pharmacologie

Le chlorambucil est un alkylant réalisant des liaisons intra- ou interbrins empêchant ainsi la réplication de l'ADN. Le chlorambucil est très peu soluble dans l'eau. Administré par voie orale, il est pratiquement

totalement absorbé. Sa demi-vie sérique est de 90 minutes. Il est presque entièrement métabolisé, une faible quantité est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Effets secondaires

- Aigus : très rares, *nausées* et *vomissements*.
- Retardés : *toxicité hématologique*, le plus souvent modérée, apparaissant en 1 à 2 semaines et réversible en 21 jours. Il existe une toxicité cumulative du chlorambucil pouvant amener à diminuer progressivement les doses en fonction de la tolérance hématologique en cas de prescription prolongée. Les fibroses pulmonaires et les leucémies secondaires sont rares.
- Le chlorambucil présente une *toxicité gonadique* irréversible.

Indications et présentation

- Les indications essentielles du chlorambucil restent encore la leucémie lymphoïde chronique stade B de Binet, les lymphomes malins non hodgkiniens de bas grade (selon la classification à usage clinique) et la maladie de Waldenström ne pouvant bénéficier d'associations immunochimiothérapiques plus agressives (essentiellement sujets âgés ou avec tares viscérales majeures).
- Les comprimés sont dosés à 2 mg et restent stables pendant 1 an entre 4 et 8 °C.
- Deux modes de prescription sont rapportés :

— un traitement quotidien à la dose de 0,1 mg/kg (2 ou 3 cp/j), qui doit être poursuivi 6 à 9 mois en cas de réponse ;

— des traitements à plus hautes doses et séquentiels (0,4 mg/kg toutes les 2 semaines ou 0,7 mg/kg sur 4 jours toutes les 3 ou 4 semaines) qui ne présentent pas d'avantages en termes de réponse par rapport au schéma classique de prescription quotidienne.

Hydroxyurée (Hydréa®)

Pharmacologie

L'hydroxyurée inhibe une enzyme, la ribonucléotide réductase, ce qui bloque la synthèse de désoxyribonucléotides à partir de ribonucléotides. L'hydroxyurée bloque la synthèse de l'ADN et agit donc sur les cellules en phase S. L'absorption de l'hydroxyurée est rapide et pratiquement complète lorsqu'elle est administrée par voie orale. Le pic sérique est obtenu en 1 à 2 heures, la demi-vie plasmatique est de 1 heure. L'hydroxyurée ne se lie pas aux protéines plasmatiques et 80 p. 100 de la dose est éliminée par voie urinaire.

Le produit est stable à température ambiante pendant 3 ans.

Effets secondaires

• *Hématotoxicité* : macrocytose sans anémie dose-dépendante, quasi constante à partir de 500 mg/j ; à un degré de plus anémie macrocytaire neutropénie ; thrombopénie plus modérée ; anémie mégaloblastique plus tardive. La toxicité est très rapidement réversible (4 à 6 jours).
• Rarement, *nausées* et *vomissements*.
• Exceptionnellement, *troubles neurologiques* (vertiges, désorientation, hallucinations, convulsions).
• *Troubles cutanés* après utilisation au long cours, *atrophie cutanée* au niveau de la face dorsale des mains, *ulcères de jambes* régressant rapidement après l'arrêt du traitement.

Indications et présentation

• Syndromes myéloprolifératifs : leucémie myéloïde chronique (actuellement largement détrôné par les inhibiteurs de tyrosine kinase), thrombocytémie essentielle, polyglobulie de Vaquez et myélofibroses primitives ou secondaires.
• Syndrome hyperéosinophilique essentiel.
• Les gélules sont dosées à 500 mg. La dose habituelle est de 20 à 30 mg/kg au début du traitement, à adapter en fonction de la NFS.

Pipobroman (Vercyte®)

Pharmacologie

Il s'agit d'un dérivé bromuré de la pipérazine qui a un mécanisme d'action à la fois de type alkylant et d'antimétabolite. Ce médicament a son AMM depuis 1983 et sa pharmacologie est mal connue. Son absorption digestive est considérée comme bonne.

Effets secondaires

• Ils sont essentiellement *hématologiques*. Aussi, une surveillance étroite en début de traitement de l'hémogramme est nécessaire (bihebdomadaire si dose de charge). Le traitement doit être interrompu en cas de neutropénie ou thrombopénie (grade 2). De rares cas d'aplasies prolongées inopinées ont été observés.
• Les *toxicités digestives* (diarrhée essentiellement) sont rares.
• Rarement peuvent survenir des *troubles cutanés* (rash).
• Un *risque* plus élevé *de leucémie secondaire* qu'avec l'hydroxyurée a été rapporté dans certaines études.

Indications et présentation

• Syndromes myéloprolifératifs (thrombocytémie essentielle et polycythémie vraie).

• Les comprimés sont dosés à 25 mg. Il est habituellement prescrit une dose de charge (75 mg/jour en plusieurs prises), puis la dose est modulée lors de la normalisation de l'hémogramme (dose plus faible habituellement en traitement chronique).

Cyclophosphamide (Endoxan®)

Pharmacologie

C'est l'agent alkylant le plus utilisé. Le cyclophosphamide est une « prodrogue », métabolisée par les microsomes hépatiques en 4-OH-cyclophosphamide/aldophosphamide. Ces molécules induisent la formation de moutarde phosphoramide (agent alkylant) et d'acroléine (vésicotoxique). La demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie d'un sujet à l'autre avec une valeur moyenne de 7 heures. La fixation protéique est faible (12 à 24 p. 100). Seulement 5 à 25 p. 100 sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines, la majeure partie du cyclophosphamide étant métabolisée. Chez l'enfant, la demi-vie plasmatique est plus courte (4 heures en moyenne). L'existence d'une insuffisance rénale ne semble pas modifier de façon notable la toxicité du cyclophosphamide malgré une augmentation significative de la demi-vie de la substance mère et de la moutarde phosphoramide, qui reste quand même dans l'intervalle observé chez les sujets sains. Il n'y a pas de règle d'ajustement de dose en cas d'insuffisance rénale. La situation doit donc être appréciée pour chaque patient en cas d'insuffisance rénale. L'insuffisance hépatique allonge la demi-vie du cyclophosphamide.

Effets secondaires

• La *toxicité hématologique* est constante à de hautes doses. Lors de l'administration prolongée par voie orale, l'apparition d'une neutropénie (< 10^9/l) doit impérativement faire interrompre le cyclophosphamide du fait du risque de neutropénie profonde et prolongée. Le traitement pourra être repris à de plus faibles doses après un arrêt de deux semaines.
• La *toxicité urologique* doit être prévenue lors de la prescription de hautes doses (*voir* p. 461). Le risque de tumeurs urothéliales existe essentiellement dans le cas de prescription au long cours à de faibles doses.
• La *toxicité gonadique* est constante, mais peut être réversible en fonction de la dose.
• La *toxicité cardiaque* (pancardite) s'observe avec les hautes doses.
• L'*alopécie*, les *nausées* et les *vomissements* sont rares à faibles doses, mais sont systématiques à hautes doses.

Indications et présentation

Les hautes doses en vue de la mobilisation de cellules progénitrices hématopoïétiques sont prescrites en milieu hospitalier. La dose n'est pas clairement définie (de 1,5 g/m^2 à 7 g/m^2) et varie selon les équipes. Des règles strictes d'hyperhydratation doivent être prescrites (*voir* p. 461). L'utilisation du mesna doit être systématique.

En cas de traitement immunosuppresseur, le cyclophosphamide est prescrit par voie orale. Les comprimés sont dosés à 50 mg et sont stables à température ambiante. La dose habituelle est de 50 mg/m^2/j. La surveillance hématologique doit être stricte (hémogramme toutes les semaines en début de traitement), la dose devant être adaptée en fonction de la tolérance hématologique. En hématologie, le cyclophosphamide est généralement utilisé après échec d'autres traitements immunosuppresseurs. Les indications sont représentées par toutes les maladies immunologiques (hormis les aplasies médullaires idiopathiques) touchant une cellule plus ou moins différenciée des lignées hématopoïétiques. Citons par exemple les anémies hémolytiques auto-immunes, les érythroblastopénies, les neutropénies auto-immunes, les thrombopénies auto-immunes.

Fludarabine, pentostatine, cladribine, bendamustine

Le 2-fluoro-ara-AMP = fludarabine (Fludara®), la 2-désoxycoformycine = pentostatine (Nipent®) et la 2-CdA = cladribine (Leustatin®) sont des analogues des purines. La bendamustine peut être partiellement intégrée dans cette classe du fait de sa composition chimique associant un noyau analogue des purines et un noyau de moutarde azotée.

Pharmacologie

Du fait de leur activité similaire dans plusieurs hémopathies lymphoïdes chroniques et de leur mode d'action sur les mêmes cibles cellulaires, la pharmacologie de ces médicaments est étudiée dans le même paragraphe. La fludarabine n'est plus utilisée en monothérapie actuellement et fait désormais partie d'association comportant habituellement un alkylant et le rituximab (en particulier dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique).

Ces trois médicaments sont des analogues de l'adénosine et modifient l'activité normale de l'adénosine désaminase (ADA) cellulaire. Cette enzyme régule la concentration intracellulaire d'adénosine par désamination de l'adénosine en inosine et joue par conséquent un rôle clé dans la dégradation des purines et des désoxypurines. La pentostatine est un inhibiteur irréversible de l'ADA, entraînant ainsi l'accumulation de dérivés nucléotidiques triphosphates inhibant la ribonucléotide réductase. Les deux autres analogues des purines – la fludarabine et la cladribine –,

résistants à l'ADA, sont phosphorylés dans la cellule et inhibent la ribonucléotide réductase. De plus, la fludarabine, lorsqu'elle est intégrée dans la chaîne d'ADN synthétisé, en bloque l'élongation. Ces phénomènes n'expliquent pas l'activité de ces médicaments sur des cellules non engagées dans le cycle cellulaire comme cela est le cas. D'autres cibles sont donc probables, mais n'ont pas été encore clairement identifiées.

La fludarabine, la pentostatine et la cladribine ont une élimination essentiellement rénale. Les demi-vies terminales de ces médicaments sont d'environ 7 heures, pouvant faire proposer des perfusions courtes dans les trois cas bien que le développement initial de la cladribine ait fait préférer des perfusions continues.

Effets secondaires

Les effets secondaires observés sont, aux doses actuellement retenues, essentiellement *hématologiques* : neutropénies surtout et lymphopénies systématiques essentiellement sur les lymphocytes T CD4+ qui sont durables (environ 2 ans). Cette immunodépression peut être responsable d'infections opportunistes (herpès, CMV, pneumocystoses, infections mycotiques systémiques). La fréquence d'apparition de tumeurs secondaires n'est pas connue avec précision, mais ne semble pas accrue.

De rares cas de *syndrome de lyse tumorale* (environ 1 p. 100 des traitements, lors du premier cycle) ont été rapportés chez des patients avec des leucémies lymphoïdes chroniques de fort volume tumoral. Ce syndrome de lyse est caractérisé par son apparition tardive (entre J5 et J10 du début du traitement).

Les *nausées* et *vomissements* sont modérés. Les toxicités neurologiques centrales graves car classiquement irréversibles ne sont pas rencontrées aux doses conventionnelles utilisées actuellement. En cas d'insuffisance rénale, une adaptation des doses est nécessaire.

Indications et présentation

• Actuellement, seules les formes injectables sont disponibles (sauf pour la fludarabine). Les **modes classiques de prescription** sont :

— pour la *fludarabine*, une dose totale de 100 à 125 mg/m^2 (répartie en 5 doses de 25 mg/m^2 en perfusion d'une heure) par cycle est proposée. Les cycles sont espacés de 28 jours. Lors de l'administration orale de la fludarabine (comprimés à 10 mg), la dose recommandée est de 40 mg/m^2 pendant 5 jours tous les 28 jours ;

— pour la *cladribine*, la dose de 0,1 mg/kg/j pendant 7 jours est actuellement le traitement retenu, bien que des perfusions courtes de

2 heures par jour donnent la même aire sous la courbe que les perfusions continues. La voie sous-cutanée est maintenant autorisée (Litak®
à la dose de 0,14 mg/kg/j pendant 5 jours) ;

— pour la *pentostatine*, une perfusion courte de 4 mg/m^2 est administrée toutes les 2 semaines.

• Les **indications retenues** pour ces différents analogues des purines sont :

— pour la *fludarabine*, l'indication de référence est la leucémie lymphoïde chronique en première ligne de chimiothérapie, en combinaison avec le cyclophosphamide et le rituximab. Le rôle exact de la fludarabine dans les lymphomes folliculaires et dans la maladie de Waldenström n'est toujours par bien codifié. La fludarabine est maintenant utilisée dans les conditionnements de greffe « atténués » ;

— pour la *cladribine*, la leucémie à tricholeucocyte est l'indication de référence. La pentostatine peut aussi être utilisée dans cette indication, mais le traitement est plus long, et elle est surtout utilisée dans les leucémies prolymphocytaires T.

• La *bendamustine* (Levact®) qui correspond à l'association dans la même molécule d'une moutarde azotée et d'un noyau analogue des purines jouera certainement un rôle dans le traitement des hémopathies indolentes incluant la leucémie lymphoïde chronique dans les années à venir.

Antimétabolites

Méthotrexate (Methotrexate Bellon®)

Pharmacologie. Comme cela est précisé dans le chapitre toxicité des chimiothérapies, la méthotrexate inhibe l'enzyme DHFR, essentielle au métabolisme des folates (catabolise le dihydrofolate en tétrahydrofolate) et donc de la synthèse des purines. C'est donc une drogue de la phase S. Le méthotrexate est essentiellement métabolisé par le foie et éliminé par voie rénale.

Effets secondaires. Ils diffèrent selon le mode d'administration du médicament. À très hautes doses, le risque est essentiellement rénal. Lorsque le méthotrexate est utilisé à faible dose et par voie sous-cutanée ou orale, les effets secondaires sont :

— la *toxicité hématologique*. Lors de l'administration prolongée par voie orale, l'apparition d'une macrocytose malgré une supplémentation en acide folique chez un patient hypoalbuminémique doit faire surveiller étroitement l'hémogramme. Le risque est faible ;

— la *toxicité hépatique* aiguë sans gravité réelle (élévation des transaminases) et surtout chronique avec évolution vers une fibrose hépatique, voire une cirrhose ;

— la *toxicité pulmonaire* (pneumopathie d'hypersensibilité alvéolaire avec fièvre et éosinophilie) ;
— les *toxicités muqueuses* (mucites) ;
— le risque tératogène et d'hypofertilité, qui doit faire prescrire une contraception efficace si besoin.

Indications et présentation. Les indications sont extrahématologiques pour la plupart, hormis les proliférations LGL. La dose est habituellement de 10 mg/m^2 (augmentation progressive des doses en débutant à 5 mg/m^2). Les contre-indications sont essentiellement l'insuffisance rénale et les hépatites et les cirrhoses.

Mercaptopurine (Purinéthol®)

Pharmacologie. La mercaptopurine est une prodrogue. Pour être cytotoxique, elle doit être transformée par voie enzymatique, en des métabolites actifs, les nucléotides thioguanidiques ou 6-TGN. Une partie de la mercaptopurine est aussi transformée en d'autres métabolites par la thiopurine méthyltransférase (TPMT). Lorsque la TPMT est peu ou pas active, en raison d'une mutation du gène, une plus grande quantité de 6-TGN est formée et le patient est exposé à un risque accru de toxicité. Un test pharmacogénétique pour les polymorphismes de TMTP est accessible en pratique clinique, mais ne recouvre pas entièrement les variations phénotypiques observées avec le médicament.

La biodisponibilité est faible, en moyenne inférieure à 20 p. 100 avec d'importantes variations interindividuelles. Le médicament doit être administré à jeun. Le métabolisme représente la voie principale d'élimination de la mercaptopurine. Seuls moins de 10 p. 100 de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La xanthine oxydase est la principale enzyme du catabolisme de la mercaptopurine. Elle la transforme en un métabolite actif, l'acide 6-thiourique, qui est éliminé dans les urines. Cinquante pour cent de la dose administrée est ainsi éliminée dans les urines sous forme, principalement, de métabolites.

Effets secondaires. Ils diffèrent selon le mode d'administration du médicament. À très hautes doses, le risque est essentiellement rénal. Lorsque la mercaptopurine est utilisée à faible dose et par voie sous-cutanée ou orale, les effets secondaires sont :
— la *toxicité hématologique*. Ce risque est en partie évaluable par les tests pharmacogénétiques actuellement disponibles (TMTP) ;
— la *toxicité digestive* (nausée, diarrhée) ;
— la *toxicité pulmonaire* (pneumopathie d'hypersensibilité alvéolaire avec fièvre et éosinophilie) ;
— les *toxicités muqueuses* (mucites). Elles sont fréquentes et à bien expliquer du fait du risque de non-observance du traitement ;
— la *toxicité hépatique* (cholestase ou nécrose hépatique) ;
— le risque tératogène et d'hypofertilité, qui doit faire prescrire une contraception efficace si besoin.

Indications et présentation. Les indications hématologiques sont les traitements d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques, le traitement palliatif des syndromes myéloprolifératifs acutisés. La dose est habituellement de 1,5 à 2,5 mg/kg/j. L'allopurinol accroît la toxicité hématologique de la mercaptopurine. Les patients insuffisants rénaux ou hépatiques doivent recevoir des doses réduites de médicament.

Anticorps monoclonaux

Anti-CD20 : rituximab (Mabthera®)

Pharmacologie. La molécule CD20, dont la fonction reste mal connue, est exprimée par la plupart des cellules B en dehors des cellules primitives de la lignée B et des plasmocytes. Le CD20 n'est pas internalisé, et il n'existe pas de forme soluble ce qui en fait une cible parfaite pour un anticorps monoclonal thérapeutique. Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 « humanisé ». Son mode d'action est encore mal connu. Il est actif sur une lignée cellulaire sans cellule immunocompétente et sans système du complément ; mais le système ADCC et le système du complément jouent aussi certainement un rôle dans son activité in vivo. La demi-vie du rituximab dépend du nombre de cellules CD20+ présentes chez le patient et est donc variable. Les schémas de prescription ont retenu la dose unitaire de 375 mg/m^2 hebdomadaire pendant 4 semaines en cas de monothérapie et avec un intervalle variable lorsqu'il est associé à la chimiothérapie. Le rituximab, lorsqu'il est associé à la chimiothérapie, semble devoir être délivré avant celle-ci pour obtenir un effet synergique. Le nombre de doses à associer avec une chimiothérapie contenant une anthracycline est mal connu, mais l'étude princeps ayant permis l'extension d'AMM pour le rituximab lorsqu'il est associé à une chimiothérapie contenant une anthracycline contenait 8 doses de Mabthera®. Le rythme exact, la dose totale et unitaire peuvent donc encore faire l'objet de recherches cliniques, de même que son utilisation en traitement d'entretien.

Effets secondaires. Les effets secondaires pouvant être graves sont essentiellement observés lors de la première injection et pourraient être en rapport avec la masse tumorale. Ces effets secondaires (essentiellement fièvre, frissons, tremblements observés chez plus de 50 p. 100 des patients, voire chute tensionnelle ou bronchospasme dans 10 p. 100 des cas) surviennent essentiellement lors de la première perfusion et dans les deux premières heures et doivent être prévenus par des règles strictes de débit de perfusion en début de traitement associées à une prémédication. Des complications plus rares (syndrome de lyse tumorale, syndrome de relargage de cytokines) ont été rapportées et peuvent être responsables de décès. La toxicité hématologique est rare et rapidement réversible (< 2 p. 100). Il ne semble pas y avoir

de risque infectieux particulier, ni de déplétion importante du taux sérique d'immunoglobuline. Les autres effets secondaires sont rares.

Indications et présentation. Les indications retenues sont les lymphomes folliculaires de stade III/IV chimiorésistants ou à partir de la deuxième rechute, en première ligne du traitement en association à une chimiothérapie de type CVP, les lymphomes B agressifs CD20+ en association avec une chimiothérapie contenant une anthracycline. Mabthera® est aussi indiqué en association avec une chimiothérapie dans les leucémies lymphoïdes chroniques. Enfin, il est indiqué en traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire en première ligne, rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera®.

• Le rituximab existe en solution injectable de 100 mg/10 ml et de 500 mg/50 ml.

• La première injection doit être particulièrement surveillée en milieu hospitalier avec une prémédication (maintenue lors des autres perfusions) par paracétamol, antihistaminiques, voire corticoïdes. Le débit de perfusion doit être de 50 mg/h, et pourra être augmenté de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un débit maximum de 400 mg/h. Le débit de perfusion lors des cures ultérieures pourra débuter à 100 mg/h en l'absence d'effets secondaires graves lors de la première cure, puis augmenter de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un débit maximum de 400 mg/h. Chez les patients ayant une forte masse tumorale, la première perfusion doit être particulièrement surveillée (risque de syndrome de lyse ou de relargage des cytokines). Tout effet secondaire de grade supérieur à 2 doit faire interrompre la perfusion, pratiquer un bilan clinique, biologique et radiologique. En cas de régression durable des signes cliniques, la perfusion pourra être reprise à un débit de 50 mg/h.

Anti-CD20 : ofatumumab (Arzerra®)

Pharmacologie. La pharmacologie est proche de celle du rituximab, mais l'ofatumumab ne se lie pas sur le même épitope que le rituximab sur le CD20 avec une meilleure affinité pour le complément.

Effets secondaires. Les effets secondaires essentiellement rapportés sont des infections (pulmonaires ou systémiques) bactériennes, virales ou fongiques (33 p. 100), des toxicités hématologiques (10 p. 100) dont des neutropénies (5 p. 100) et des réactions liés à la perfusion.

Indications et présentation. L'ofatumumab a obtenu son AMM conditionnelle récemment dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. La posologie actuellement recommandée et de 300 mg à la première perfusion et de 2 000 mg pour les perfusions suivantes. Une prémédication est nécessaire (corticoïdes, paracétamol et

antihistaminiques avant chaque perfusion). Les perfusions sont administrées à raison d'une perfusion par semaine pendant 8 semaines, suivie d'une perfusion mensuelle pendant 4 mois si efficacité.

Anti-CD52 : alemtuzumab (MabCampath®)

Pharmacologie. La molécule CD52 est exprimée à la membrane des lymphocytes T et B, ainsi que sur les polynucléaires éosinophiles et les monocytes. Sa fonction est encore mal connue. L'alemtuzumab est un anticorps « humanisé » qui a un mode d'action essentiellement de type ADCC selon les données actuelles. Comme pour le rituximab, sa demi-vie dépend du nombre de cellules exprimant le CD52 chez le patient traité. Les données actuelles concernant les associations alemtuzumab-chimiothérapies sont limitées et ne permettent pas d'avoir une idée précise de l'intérêt de ces associations. Le mode de prescription le plus utilisé de l'alemtuzumab est actuellement une injection de 30 mg trois fois par semaine pour une durée maximale de 12 semaines. Il est recommandé de débuter à des doses plus faibles et de les augmenter en fonction de la tolérance (*voir ci-dessous*). L'expérience la plus importante en clinique est disponible dans les leucémies lymphoïdes chroniques réfractaires à un traitement par fludarabine. L'alemtuzumab a maintenant son AMM dans le cadre des leucémies lymphoïdes chroniques réfractaires ou en rechute précoce après traitement par alkylants et/ou fludarabine.

Effets secondaires. Les effets secondaires en cours de perfusion peuvent être graves et sont comparables à ceux observés avec le rituximab. La toxicité hématologique est importante. De très rares cas de thrombopénie immunologique fatale ont été rapportés.

La principale complication observée à long terme est un déficit immunitaire prolongé et sévère avec une lymphopénie, des infections pulmonaires (*Pneumocystis carinii*, aspergillose) et surtout des infections systémiques à CMV qui doivent faire récuser un traitement par alemtuzumab chez les patients ayant une virémie positive pour le CMV. Cela justifie un bilan infectieux préthérapeutique approfondi, et un traitement préventif systématique associant au minimum la prévention des infections herpétiques (Zelitrex®) et celle de la pneumocystose (Bactrim®) ou aérosols de Pentacarinat®.

Indications et présentation. L'alemtuzumab est indiqué actuellement dans les leucémies lymphoïdes chroniques après alkylant et n'ayant pas obtenu de réponse dans les 6 mois avec la fludarabine. Il est également utilisé dans les leucémies prolymphocytaires T, en général après la pentostatine.

- Le MabCampath® est fourni en solution injectable de 30 mg.
- La première injection est à dose réduite (3 mg en perfusion prolongée sur 2 heures) et doit être particulièrement surveillée en milieu

hospitalier avec une prémédication (maintenue lors des autres perfusions) par paracétamol, antihistaminiques, voire corticoïdes. Le rythme d'administration peut être quotidien ou 3 jours par semaine à doses croissantes jusqu'à une dose de 30 mg. En cas de toxicité de grade inférieur à 2, les doses peuvent être augmentées à 10 mg par injection, puis à 30 mg (dose thérapeutique) sur une période de 12 semaines au maximum. Chez les patients ayant une forte masse tumorale, la première perfusion doit être particulièrement surveillée (risque de syndrome de lyse ou de relargage des cytokines). Tout effet secondaire de grade supérieur à 2 doit faire interrompre la perfusion, pratiquer un bilan clinique, biologique et radiologique.

Contre-indications. Ce sont :

— l'hypersensibilité ou réaction anaphylactiques au produit ;
— une infection générale sévère ;
— une infection par le VIH ;
— une tumeur maligne secondaire évolutive ;
— la grossesse et l'allaitement.

Gemtuzumab-ozogamicine (Mylotarg®, CMA 676)

Pharmacologie

Le gemtuzumab-ozogamicine est un agent de chimiothérapie composé d'une IgG4 humanisée conjuguée reconnaissant le CD33 à un antibiotique cytotoxique (la calichéamicine). Lors de sa liaison avec le CD33, le complexe est rapidement internalisé, la calichéamicine étant alors métabolisée avec génération de métabolites liant le sillon mineur de l'ADN responsable de cassures doubles brins. La dose retenue lors des études de phase I a été de 9 mg/m^2 (dose à laquelle est obtenue plus de 75 p. 100 de saturation des sites CD33 sans apparition de toxicité non hématologique limitante). Après administration de la première dose de 9 mg/m^2 en perfusion intraveineuse de 2 heures, les demi-vies d'élimination des fractions totale et non conjuguée de la calichéamicine sont respectivement de 45 et 100 heures. Lors de l'administration d'une deuxième dose, la demi-vie de la fraction totale est alors de 60 heures et l'aire sous la courbe des concentrations est doublée par rapport à la première perfusion. Le délai entre les deux injections (15 jours recommandés) doit faire encore l'objet de recherches.

Effets secondaires

Les effets secondaires immédiats sont ceux classiquement observés avec les autres anticorps déjà décrits.

Les effets secondaires tardifs sont ceux classiquement observés lors d'une chimiothérapie et sont liés à la calichéamicine (à noter l'absence

d'alopécie). La myélosuppression est prolongée (> 90 p. 100 de neutropénie et thrombopénie de grade 3/4 de durée supérieure à 30 jours). Des mucites sont rapportées dans 35 p. 100 des cas (4 p. 100 de grade 3/4). L'hépatotoxicité a été particulièrement décrite, avec des cas de maladie veino-occlusive chez environ 10 p. 100 des patients traités en rechute. Le risque est particulièrement élevé après greffe de cellules hématopoïétiques que celle-ci suive ou précède le traitement par gemtuzumab-ozogamicine. Il n'y a pas de données chez des patients ayant une bilirubine supérieure à 1,5 fois la normale, ce qui doit rendre son utilisation déconseillée chez ce type de patients. Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés.

Le gemtuzumab-ozogamicine ne doit pas être administré en perfusion courte ou en bolus, mais en perfusion de 2 heures avec une prémédication identique aux autres anticorps décrits.

En juin 2010, la commercialisation du Mylotarg® a été interrompue aux États-Unis où la molécule avait obtenu son autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une approbation accélérée nécessitant encore des essais de confirmation. Cette approbation avait été donnée pour le traitement de patients âgés de plus de 60 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde en rechute et ne pouvant bénéficier d'une autre chimiothérapie. Un essai de combinaison avec chimiothérapie a montré un taux de décès supérieur dans le groupe de patients ayant reçu le Mylotarg® en association avec la chimiothérapie en comparaison avec le groupe chimiothérapie seule. L'incidence des maladies veino-occlusives a été confirmée et a, en association avec ces résultats décevants de traitement en combinaison avec la chimiothérapie, fait retirer la molécule de l'arsenal thérapeutique des leucémies aiguës myéloïdes aux États-Unis. Actuellement, l'autorisation de mise sur le marché a été maintenue en France.

THÉRAPEUTIQUES « CIBLÉES »

Imatinib (STI 571, Glivec®, Gleevec®)

Pharmacologie

L'imatinib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui inhibe fortement la tyrosine kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire in vivo et in vitro (mais aussi les tyrosines kinases du récepteur au PDGF, au SCF et c-KIT). La pharmacocinétique de l'imatinib a été évaluée à des doses comprises entre 25 et 1 000 mg. La biodisponibilité est de 98 p. 100 et n'est que peu influencée par la prise d'aliments. L'imatinib est essentiellement métabolisé par le cytochrome P450 (isoenzyme CYP3A4) et est un inhibiteur des substrats des CYP2C9 et 2D6. Sa demi-vie est d'environ 18 heures, l'augmentation de l'aire

sous la courbe étant dépendante de manière linéaire de la dose absorbée. Quatre-vingt-un pour cent de la dose est éliminée en 7 jours (68 p. 100 dans les fèces et 13 p. 100 dans les urines) avec une forme inchangée représentant 25 p. 100 de la dose. Le métabolisme hépatique joue donc un rôle essentiel pour l'imatinib. Le taux inhibiteur efficace minimum de l'imatinib semble être de 1 micromolaire dans le sérum pour obtenir un effet sur Bcr-Abl pour les leucémies myéloïdes chroniques en phase chronique. Des résistances primaires ou secondaires ont été observées. Elles sont dues dans certains cas à l'émergence (sélection) de protéines Bcr-Abl mutées. Dans d'autres cas, le mécanisme de résistance n'est pas encore identifié. Ce taux est classiquement obtenu avec des doses supérieures à 300 mg/j.

Effets secondaires

Effets secondaires hématologiques. Classique lors du traitement de la leucémie myéloïde chronique, la toxicité hématologique est modérée lors du traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales, ce qui semble montrer que cette toxicité porte essentiellement sur l'inhibition du clone Bcr-Abl et son remplacement par l'hématopoïèse normale en début de traitement. Le traitement doit donc être modulé en fonction de la numération : arrêt si polynucléaires neutrophiles $< 10^9$/l et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9$/l ; reprise dès que polynucléaires neutrophiles $> 1,5 \times 10^9$/l et plaquettes $> 75 \times 10^9$/l dans les phases chroniques. Pour les phases accélérées ou crise blastique, ne diminuer la dose que si la pancytopénie n'est pas imputable à la maladie.

Effets secondaires extrahématologiques. Les plus fréquents sont les nausées (56 p. 100), les vomissements (33 p. 100), la diarrhée (24 p. 100), les crampes musculaires (33 p. 100), les myalgies (11 p. 100). Une rétention hydrique (œdèmes péri-orbitaux (30 p. 100) ou des membres inférieurs (7 p. 100) voire plus sévères) avec prise de poids rapide, épanchement des séreuses doit en cas de forme sévère faire interrompre le traitement et instaurer un traitement symptomatique.

Une attention particulière doit être apportée au bilan hépatique en début de traitement, étant donné l'absence de données sur les patients traités par imatinib ayant une insuffisance hépatocellulaire. La surveillance du bilan hépatique doit donc être régulière en début de traitement, et faire interrompre celui-ci en cas d'altération du bilan hépatique (bilirubine > 3 fois la normale et transaminases > 5 fois la normale).

Interactions médicamenteuses

Un cas de décès par insuffisance hépatique aiguë est survenu chez un patient traité par paracétamol. Bien que l'étiologie de cette insuffisance hépatique ne soit pas connue, la prudence est requise lors de

l'utilisation du paracétamol. La liste des interactions médicamenteuses est longue et liée au métabolisme des cytochromes P450 fréquemment impliqués dans le métabolisme des médicaments (augmentation des concentrations d'imatinib pour les médicaments inhibant le CYP3A4, diminution pour les inducteurs de CYP3A4). Des listes de médicaments sont disponibles et sont évolutives (Vidal). L'imatinib inhibe aussi l'activité du CYP2D6 et l'association avec des médicaments métabolisés par le CYP2C9 doit être déconseillée (warfarine).

Indications et présentation

L'indication essentielle est actuellement la leucémie myéloïde chronique en hématologie. En phase chronique, la dose actuellement recommandée (AMM) est de 400 mg/j. En phase accélérée ou en crise blastique, la dose actuelle recommandée est de 600 mg/j. Les gélules sont dosées à 100 mg et à 400 mg. Le traitement doit être pris dans un grand verre d'eau ou au cours des repas.

De nombreux essais sont en cours pour préciser la dose optimale, l'intérêt éventuel dans d'autres indications, ainsi que l'association avec d'autres médicaments.

D'autres molécules inhibitrices plus puissantes de l'activité kinase de Bcr/Abl et d'autres kinases sont en cours de développement essentiellement actuellement pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques résistantes à l'imatinib (*voir* p. 250). Il n'existe toutefois pas actuellement de médicament efficace lorsque la molécule est mutée sur l'acide amine 315.

Dasatinib et nilotinib

Le dasatinib et le nilotinib sont des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération. Ils ont pour objectif et intérêt d'inhiber la plupart des formes mutées de BCR-ABL responsables de résistance à l'imatinib (excepté la mutation T315I de BCR-ABL). Par ailleurs, ils semblent donner des taux de réponse précoces supérieurs à l'imatinib, et leur tolérance à long terme semble bonne. Reste à voir l'évolution de la maladie à long terme sous la pression de ces médicaments (sélection de clones mutants).

Leur profil de tolérance est légèrement différent d'un inhibiteur à l'autre (tableau 6-II), ce qui laisse présager des niveaux d'inhibition différents d'autres TKI que BCR-ABL, responsable de ces toxicités.

Pour le dasatinib, une alerte de l'AFSSAPS a été publiée concernant le risque d'hypertension artérielle pulmonaire avec le médicament.

Pour le nilotinib, des allongements de l'intervalle QTc (> 30 ms chez 40 p. 100 des patients et > 60 ms chez 2,9 p. 100 des patients) et de l'intervalle QTcF (de plus de 500 ms chez 0,7 p. 100 des patients)

Tableau 6-II. **Profil de tolérance du dasatinib et du nilotinib (les susbtances ayant été essentiellement comparées deux à deux en prenant toujours comme référence l'imatinib).**

	Imatinib	**Dasatinib**	**Nilotinib**
Rash cutané	17 p. 100	11 p. 100	31 p. 100
Œdèmes	42 p. 100	19 p. 100	15 p. 100
Toxicité digestive	20 p. 100 (< 1 p. 100)	15 p. 100 (< 1 p. 100)	10 p. 100 (< 1 p. 100)
Neutropénie	58 p. 100 (20 p. 100)	65 p. 100 (21 p. 100)	40 p. 100 (10 p. 100)
Thrombopénie	62 p. 100 (10 p. 100)	70 p. 100 (19 p. 100)	49 p. 100 (12 p. 100)
Cytolyse	20 p. 100 (< 2 p. 100)	Non rapporté (< 1 p. 100)	60 p. 100 (< 10 p. 100)
Élévation de la bilirubine	10 p. 100 (< 1 p. 100)	Non rapporté (< 1 p. 100)	60 p. 100 (< 8 p. 100)
Hypophosphatémie	45 p. 100 (8 p. 100)	Non rapporté (< 4 p. 100)	35 p. 100 (< 5 p. 100)

Les toxicités de grade 3-4 (NCI CTC) figurent entre parenthèses.

ont été rapportés. Aucun cas de torsade de pointes n'a été observé durant les études. Le risque de mort subite ayant été observée chez des patients recevant du nilotinib est de 0,36 p. 100.

Dasatinib (Sprycel®)

L'indication actuelle est la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib et les leucémies aiguës lymphoblastiques à Ph1 (LAL PH1) en cas de résistance à un traitement antérieur.

La posologie retenue est de 70 mg deux fois par jour (100 mg deux fois par jour dans les LAL PH1) en dehors des repas et de manière régulière.

Il existe un risque potentiel d'interactions avec les médicaments métabolisés par les CYP3A4. Les antihistaminiques et inhibiteurs de la pompe à proton risquent de réduire l'exposition au dasatinib, les anti-acides doivent être administrés à distance de la prise du médicament. Pour les vaccins inactivés, risque de diminution en cas de vaccination dans les 3 mois suivant le traitement. Le jus de pamplemousse

est à déconseiller (augmente la concentration de dasatinib dans le sang).

Le dasatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Nilotinib (Tasigna®)

L'indication actuelle est la leucémie myéloïde chronique en phase chronique et accélérée résistante ou intolérante à un traitement antérieur à l'imatinib.

La posologie recommandée du nilotinib est de 400 mg deux fois par jour. Il est recommandé de pratiquer un électrocardiogramme avant d'initier le traitement (évaluation du QTc) et de réaliser un ionogramme sanguin (kaliémie et magnésémie normalisées).

Le nilotinib est pris avec un grand verre d'eau en dehors des repas en respectant un intervalle de 12 heures entre chaque prise. Aucun aliment ne doit être consommé dans les deux heures précédant une prise, ni dans l'heure qui suit.

Il existe un risque potentiel d'interactions avec les médicaments métabolisés par les CYP3A4. Le jus de pamplemousse est à déconseiller (augmente la concentration de nilotinib dans le sang).

Une contraception est recommandée pendant le traitement.

Agents modifiant la méthylation de l'ADN : azacitidine (Vidaza®)

Pharmacologie

L'azacytidine est le premier agent hypométhylant par inactivation des ADN méthyltransférases. Cette hypométhylation induite par l'azacytidine de gènes anormalement hyperméthylés (gènes suppresseurs de tumeurs ou plus particulièrement CDKN2B dans les myélodysplasies) peut entraîner une expression à nouveau normale de ceux-ci et leur permettre de jouer leur rôle physiologique dans la différenciation, prolifération et les mécanismes de mort cellulaire. Cette substance est active sur des cellules en cycle. D'autres effets sur les cellules tumorales ont été observés (inhibition de la synthèse ADN, ARN et protéines, incorporation dans l'ADN et l'ARN vu sa structure d'analogue de la cytidine).

La pharmacocinétique de la molécule est la même par voie intraveineuse ou sous-cutanée et atteint son pic en 30 minutes (la concentration étant proportionnelle à la dose administrée). Sa demi-vie est de 1,5 à 2,3 heures et est indétectable au bout de 8 heures. L'azacytidine est phosphorylée par l'uridine cytidine kinase et est incorporée sous forme de monophosphate dans l'ARN synthétisé.

Effets secondaires

Les effets secondaires sont essentiellement hématologiques et sont à prendre en compte dans le schéma d'administration de la drogue. Les toxicités digestives sont fréquentes (60 p. 100), mais modérées, essentiellement de type nausées et vomissements. Des réactions au site d'injection sont fréquentes et peu sévères. De très rares cas d'insuffisance rénale (syndrome de lyse tumorale), de perturbations du bilan hépatique ont été rapportés.

Indications et présentation

L'azacytidine a montré son activité dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque non éligibles pour une transplantation de cellules souches (*voir* p. 279).

La posologie recommandée est de 75 mg/m^2 par injection sous-cutanée quotidienne, 7 jours consécutifs tous les 28 jours. Le schéma 5 jours SC, 2 jours sans traitement, 2 jours SC (week-end sans traitement) a été moins évalué et semble donner des résultats peu différents.

La surveillance hématologique suit les règles des substances hématotoxiques (hémogramme hebdomadaire en début de traitement) et permet de moduler l'intensité de traitement en fonction des cytopénies observées (hémogramme initial).

IMID (« IMMUNOMODULATORY DRUGS »)

Thalidomide

Pharmacologie. Le thalidomide a été récemment réintroduit du fait de ses propriétés initialement considérées principalement anti-angiogéniques. Cette molécule administrée par voie orale a montré son efficacité dans les myélomes multiples en échec à la chimiothérapie avec un taux de réponse d'environ 30 p. 100 chez ce type de patients.

Le mécanisme d'action du thalidomide dans les myélomes reste mal connu, mais il a été montré qu'il ne se limite pas à l'effet anti-angiogénique, peu spécifique. Il a aussi des propriétés immunomodulatrices, il interfère avec la synthèse de certaines cytokines (TNF-α, IFN-γ, IL-2…) et pourrait aussi jouer un rôle dans la modulation de molécules d'adhésion impliquées dans l'interaction entre les cellules myélomateuses et les cellules stromales médullaires.

Effets secondaires. Les effets secondaires essentiels du thalidomide sont tératogènes (risque de malformations graves chez l'enfant imposant une contraception efficace chez les patients en cours de traitement). Les autres effets secondaires graves et fréquents sont neurologiques (neuropathies périphériques dose/durée-dépendantes et

peu ou très lentement réversibles : EMG avant traitement et répété en cours de traitement), thromboemboliques majorés en cas d'association avec les corticoïdes et la chimiothérapie, et, dans de rares cas, des lésions bulleuses extensives devant faire arrêter le traitement. Il est classiquement observé des troubles de la conscience (somnolence, vertige, céphalées, troubles de l'humeur surtout chez le sujet âgé), des troubles digestifs (nausées, constipation), plus rarement des œdèmes des membres inférieurs, des éruptions cutanées, une sécheresse cutanée ou buccale, voire des neutropénies (surveillance hémogramme systématique). Actuellement, des dérivés du thalidomide sont en développement avec un profil de toxicité différent.

Interactions médicamenteuses.

- Augmentation de l'effet sédatif avec l'alcool.
- Potentialisation de l'effet des morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (carbamates, captodiame, étifoxine), hypnotiques, antidépresseurs, sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux.

Indications. Le mode de prescription et surtout la dose thérapeutique, restent encore mal connus. Les gélules sont dosées à 100 mg et la dose initiale habituelle de prescription est de 200 mg par jour. La dose quotidienne est ensuite adaptée à la tolérance du traitement (peut-être escaladée à 800 mg par jour).

L'indication essentielle en hématologie est le traitement du myélome seul ou en association (*voir plus loin*).

Contre-indications. Le thalidomide est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de la gélule, chez les femmes enceintes ou susceptibles de procréer en l'absence de moyens efficaces de contraception. Chez l'homme, tout rapport sexuel risquant d'induire une grossesse est contre-indiqué pendant la durée du traitement et pendant les 8 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Lénalidomide (Revlimid®)

Alors qu'initialement l'activité du lénalidomide avait été montrée dans les syndromes 5q- (*voir* p. 278), le lénalidomide est actuellement aussi largement utilisé chez des patients atteints de myélome multiple en combinaison avec les corticoïdes (*voir plus loin*).

Comme le thalidomide, le mode d'action du lénalidomide est mal connu et est certainement multiple. Les études précliniques montrent qu'il inhibe de manière plus efficace la sécrétion de TNF-α par les monocytes que le thalidomide, mais aussi de cytokines multiples produites par l'environnement et jouant un rôle important dans la « niche » des cellules myélomateuses (IL-6, IL-1β, TGF-β) ainsi que le VEGF. Le lénalidomide a aussi une action plus puissante sur la prolifération lymphocytaire T et le relargage d'IL-2 et IFN-γ suggérant un

rôle plus efficace sur l'immunité antitumorale. Le lénalidomide serait capable d'induire directement l'apoptose des cellules myélomateuses.

Les essais ayant montré la supériorité de l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone sur la dexaméthasone seule chez des patients ayant déjà reçu un traitement antérieur ont mis en évidence un bénéfice de réponse au traitement, mais aussi de survie pour les patients.

Pharmacocinétique. Après administration orale, le lénalidomide est rapidement absorbé, avec un pic de concentration obtenu en 0,5-1,5 heure chez le volontaire sain (plus tardif chez les patients atteints de myélome multiple, mais avec une AUC > 56 p. 100 par rapport aux volontaires sains). L'AUC est plus importante chez le patient insuffisant rénal, raison pour laquelle la dose doit être adaptée (65 p. 100 de la drogue absorbée est élimination inchangée dans les urines). La demi-vie du lénalidomide est d'environ 3-4 heures. L'élimination de la drogue chez le patient insuffisant hépatique est mal connue.

Effets secondaires. Les effets secondaires observés sont les mêmes que ceux déjà décrits pour le thalidomide, mais moins sont marqués (en dehors des règles formelles de prescription chez les femmes en âge de procréer). Par ailleurs, les associations avec corticoïdes ont montré une toxicité essentiellement hématologique et de risque de thromboses veineuses (surtout lors d'administration de hautes doses de corticoïdes). La toxicité hématologique est plus sévère et doit être étroitement surveillée.

Une alerte existe actuellement sur le risque de second cancer lors de l'administration prolongée de lénalidomide dans le cadre de traitements de maintenance : hémopathies lymphoïdes et myéloïdes mais aussi tumeurs solides.

Contre-indications. Le lénalidomide est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de la gélule, chez les femmes enceintes ou susceptibles de procréer, en l'absence de moyens efficaces de contraception. Chez l'homme, tout rapport sexuel risquant d'induire une grossesse est contre-indiqué pendant la durée du traitement et pendant les 8 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Inhibiteur de proteazome : le bortézomib (PS 341, Velcade®)

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules des mammifères. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles l'ubiquitine est fixée. La voie ubiquitine-protéasome joue un rôle essentiel dans l'organisation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. De très nom-

breuses protéines clés dans les processus tumoraux sont dégradées par le protéasome (protéines du cycle cellulaire, de l'apoptose…). L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Dans le myélome, le bortézomib affecte la capacité des cellules myélomateuses à interagir avec le micro-environnement de la moelle osseuse.

Pharmacocinétique

Après l'administration d'une dose intraveineuse unique, les concentrations plasmatiques de bortézomib diminuent selon un schéma biphasique caractérisé par une phase de distribution rapide suivie par une phase d'élimination terminale plus longue. La période de distribution rapide présente une demi-vie de moins de 10 minutes. Chez l'homme, l'élimination terminale du bortézomib a une demi-vie estimée comprise entre 5 et 15 heures. L'exposition au bortézomib apparaît être dose-dépendante sur un intervalle de doses compris entre 1,45 et 2,0 mg/m^2, avec des augmentations proportionnelles à la dose observées entre 1,0 et 1,3 mg/m^2.

Effets secondaires

L'étude pivot porte sur 256 patients qui ont reçu le bortézomib pour le traitement d'un myélome multiple soit en monothérapie, soit en association avec la dexaméthasone. Quatre-vingt-dix-sept pour cent de ces patients (n = 248) ont développé un effet indésirable qui a conduit à l'interruption du traitement chez 17 p. 100 d'entre eux (n = 44). Les raisons d'interruption réparties de façon homogène entre les types de toxicités les plus fréquents comprenaient : neuropathie périphérique (4 p. 100) (tableau 6-III), thrombocytopénie (4 p. 100), diarrhée (2 p. 100) et fatigue (2 p. 100). Les patients ayant des clairances de la créatinine calculées ≤ 50 ml/min (N = 52) ont montré une incidence d'effets indésirables graves, supérieure (60 p. 100 des patients par rapport à 51 p. 100 et 41 p. 100 dans les groupes 51-80 et > 80 ml/min), avec une augmentation des effets cardiaques graves, mais aucun n'a été spécifiquement prédominant. L'incidence des événements indésirables graves était plus importante chez les patients ayant une insuffisance rénale. Dans cette analyse, la neutropénie était un événement indésirable plus fréquemment rapporté dans le groupe présentant la clairance de la créatinine la plus basse, mais à l'analyse de la créatinine sérique et de la numération absolue des neutrophiles, aucune relation n'est apparue. Les patients âgés de 51 à 65 ans et de plus de 65 ans ont présenté des événements indésirables, des événements indésirables graves et des interruptions du traitement similaires. Les patients âgés de moins de 50 ans, un sous-groupe plus petit, ont présenté moins d'événements indésirables graves et d'inter-

Tableau 6-III **Modifications recommandées* de la posologie du bortézomib (Velcade®) en cas de douleur neuropathique et/ou de neuropathie sensorielle périphérique.**

Sévérité de la neuropathie périphérique	Modification de la posologie et du schéma thérapeutique
Grade 1 sans douleur	Aucune action
Grade 1 avec douleur ou Grade 2	Réduire à 1,0 mg/m^2
Grade 2 avec douleur ou Grade 3	Suspendre le traitement par bortézomib (Velcade®) jusqu'à disparition des symptômes. Ré-initier alors le traitement par bortézomib (Velcade®), réduire la dose à 0,7 mg/m^2 et réduire le rythme d'administration à une fois par semaine
Grade 4	Arrêter le bortézomib (Velcade®)

* Sur la base des modifications de doses lors des études de phase II dans le myélome multiple.

ruptions du traitement, particulièrement au niveau du métabolisme et du système vasculaire. Un nombre trop limité de patients avaient des anomalies des enzymes hépatiques pour permettre des conclusions définitives sur la tolérance des patients ayant une fonction hépatique anormale.

L'élimination du produit et sa toxicité ne sont pas actuellement connues chez le patient insuffisant rénal sévère. Il est conseillé de surveiller étroitement les patients qui reçoivent du bortézomib en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, ritonavir), inhibiteurs du CYP2C19 (fluoxétine) ou des inducteurs du CYP3A4 (par exemple, rifampicine). Des précautions doivent être prises lorsque le bortézomib est associé à des substrats du CYP3A4 ou du CYP2C19. Une fonction hépatique normale doit être confirmée et la prudence devra être observée chez les patients recevant des hypoglycémiants oraux. Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à Velcade® n'est disponible. Le potentiel tératogène du bortézomib n'a pas été complètement étudié.

Contre-indications

- Hypersensibilité au bortézomib, au bore ou l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.

• Il y a peu de données chez l'insuffisant rénal sévère (clairance < 30 ml/min), mais une réduction de dose est recommandée.

Indications et présentation

Actuellement le bortézomib est indiqué dans le traitement des patients atteints de myélome multiple seul ou en association (*voir plus loin*).

Les flacons sont dosés à 3,5 mg. L'administration se fait en bolus de 3 à 5 secondes avec rinçage par solution de chlorure de sodium à 0,9 p. 100.

La posologie initiale recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m^2 de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines (J1, J4, J8 et J11), suivie d'une période de 10 jours sans traitement (J12-J21). Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de bortézomib. Il existe un autre mode d'administration qui semble réduire les risques d'hémotoxicité : une injection par semaine pendant 4 semaines et reprise d'un deuxième cycle à J35.

Inhibiteurs de mTor : le temsirolimus (Torisel®)

Pharmacologie

Le temsirolimus (analogue de la rapamycine) a obtenu en Europe son AMM dans les lymphomes du manteau en deuxième ligne de traitement. Cette classe thérapeutique est bien connue en transplantation, mais c'est sa première indication en hématologie maligne. Cette molécule avait déjà montré son activité dans les cancers du rein. Dans une étude comparative (par rapport au choix de l'investigateur), le temsirolimus a montré sa supériorité concernant le taux de réponse et la survie sans progression lorsque le médicament est administré à la dose de 175 mg une fois par semaine pendant 3 semaines, suivi par des doses hebdomadaires de 75 mg.

Le temsirolimus est un analogue du sirolimus métabolisé par les CYP3A4 et reconnaît la glycoprotéine P (Pgp). Il doit donc être prudemment administré avec des inhibiteurs des CYP3A4. Il est essentiellement éliminé par les selles. La demi-vie du sirolimus est longue (55 heures).

Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents sont les rashs cutanés, la fatigue, les mucites, l'anorexie, les nausées. Les réactions les plus graves observées sont l'hyperglycénie, l'hyperlipidémie, l'insuffisance rénale, les réactions d'hypersensibilité (en tenir compte lors de la première

administration mais aussi lors des administrations ultérieures), les pneumopathies interstitielles (à surveiller cliniquement et radiologiquement). En cas de pneumopathie interstitielle symptomatique, le temsirolimus doit être interrompu (traitement par corticoïdes et antibiotiques à envisager).

Contre-indications

Le temsirolimus est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une hypersensibilité au temsirolimus, à ses métabolites (notamment le sirolimus), au polysorbate 80 ou à l'un des excipients.

L'utilisation du temsirolimus chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas recommandée.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 450.

PRINCIPALES ASSOCIATIONS CHIMIOTHÉRAPIQUES

Dans ce paragraphe, sont décrites les associations chimiothérapiques utilisées actuellement mais aussi celles qui ont été utilisées précédemment chez les patients présentant une hémopathie maligne. La description des protocoles plus anciens est utile car ils permettent de connaître les agents anticancéreux déjà utilisés chez un patient afin d'éviter des doses cumulatives éventuelles qui pourraient être toxiques.

Concernant les associations actuelles, les modes d'administration décrits sont ceux habituellement présentés dans la littérature internationale, mais ils ne doivent pas être systématiquement utilisés dans le cadre des protocoles de recherche clinique, des variantes pouvant exister. Dans le cadre d'un essai clinique, il reste vivement conseillé, voire indispensable de se référer au protocole lui-même pour prescrire le traitement chimiothérapique.

LYMPHOME DE HODGKIN

Les grandes associations chimiothérapiques utilisées dans la maladie de Hodgkin en première ligne sont l'ABVD et le BEACOPP. Antérieurement les protocoles MOPP et les protocoles hybrides associant une partie du MOPP et de l'ABVD (MOPP/ABVD) ont été largement utilisés, mais ne sont plus employés actuellement en première ligne.

Ils sont cependant détaillés ici car ils peuvent encore être mentionnés dans des dossiers de patients.

Dans l'ensemble, ces protocoles donnent approximativement le même taux de réponse (environ 80 p. 100 de rémissions complètes dans les maladies de Hodgkin avancées, de stades III et IV), mais ont des toxicités différentes.

Protocole de chimiothérapie (polychimiothérapies) ABVD
(tableau 6-IV)

Le protocole ABVD, comme le protocole BEACOPP, est hautement émétisant. Il doit donc être associé à une bithérapie associant un antagoniste du récepteur 5-HT_3 (J1) et d'aprépitant (J1 à J3). L'ABVD est alopéciant.

Ordonnance type

• Kytril® (granisétron) ou Zophren® (ondansétron) : 1 ampoule injectable à renouveler 1 fois si persistance des nausées.
• Emend® (aprépitant) : 1 comprimé (1 heure avant la chimiothérapie) de 125 mg le jour de la chimiothérapie, puis 1 comprimé de 80 mg pendant 3 jours après la chimiothérapie.
• Corticoïdes selon le protocole de chimiothérapie.

Précautions

• Faire un bilan de la fonction cardiaque avant le premier cycle (étude de la fonction ventriculaire gauche) du fait de la prescription d'anthracyclines.

Tableau 6-IV **Protocole ABVD (cycle de 28 jours).**

	Dose (mg/m²)	Mode de perfusion	Jours
Doxorubicine (Adriblastine®)	25	IVL	J1 et J14
Bléomycine (Bléomycine®)	10	IVL dans 100 ml de glucosé à 5 p. 100	J1 et J14
Vinblastine (Velbé®)	6	IVL	J1 et J14
Dacarbazine (Déticène®)	375	Perfusion de 1 heure dans du glucosé à 5 p. 100	J1 et J14

IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.

- Prescription de perruque ou de casque hypothermique.
- Une prescription de bains de bouche doit être faite.
- Une NFS doit être pratiquée à J7 et J14.
- Rechercher une toxicité neurologique (motrice par le signe de la pince et sensitive) avant chaque cycle de chimiothérapie. Une toxicité neurologique motrice doit faire arrêter la prescription de vinblastine.

Effets secondaires

Classiquement, les effets secondaires immédiats de l'ABVD sont très limités, les complications étant rares. À distance, le risque des complications cardiaques, surtout lorsqu'il est suivi ou précédé d'une irradiation médiastinale, fait encore l'objet d'études.

Protocole de chimiothérapie (polychimiothérapie) BEACOPP

(tableau 6-V)

Précautions

- Faire un bilan de la fonction cardiaque avant le premier cycle (étude de la fonction ventriculaire gauche) du fait de la prescription d'anthracyclines.
- Prescription de perruque ou de casque hypothermique.

Tableau 6-V **Protocole BEACOPP.**

	Dose (mg/m^2)	Mode de perfusion	Jours
Cyclophosphamide (Endoxan®)	650	IVL	J1
Procarbazine (Natulan®)	100	PO	J1 à J7
Vincristine (Oncovin®)	1,4 max*	IVL	J8
Prednisolone (Solupred®)	40	PO	J1 à J14
Doxorubicine (Adriblastine®)	25	IVL	J1
Bléomycine (Bléomycine®)	10	IVL dans 100 ml de glucosé à 5 p. 100	J8
Étoposide (Vépéside®)	100	Perfusion 250 ml Nacl sur 1 heure	J1 à J3

PO : per os. IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.
* Sans dépasser la dose totale de 2 mg.

• Une prescription de bains de bouche doit être effectuée.
• Une NFS doit être pratiquée à J7 et J14.
• Rechercher une toxicité neurologique (motrice par le signe de la pince et sensitive) avant chaque cycle de chimiothérapie. Une toxicité neurologique motrice doit faire arrêter la prescription de vinblastine.

Effets secondaires

Classiquement, les effets secondaires immédiats du BEACOPP sont hématologiques (neutropénie, anémie et thrombopénie grade III/IV dans 38 p. 100, 2 p. 100 et 6 p. 100 des cas). À distance, le risque des complications cardiaques, surtout lorsqu'il est suivi ou précédé d'une irradiation médiastinale, fait encore l'objet d'études. L'incidence des leucémies secondaires semble être inférieure à 3 p. 100.

Protocoles MOPP (tableau 6-VI) **et MOPP/ABV** (tableau 6-VII) **(cycles de 28 jours)**

Avec l'utilisation du MOPP seul, le risque de leucémies secondaires est de 8 p. 100 à 10 ans alors qu'il n'est que de 3 p. 100 à 10 ans avec les traitements hybrides et semble rare après ABVD seul.

Protocole BEACOPP escaladé (tableau 6-VIII)

Précautions

• Faire un bilan de la fonction cardiaque avant le premier cycle (étude de la fonction ventriculaire gauche) du fait de la prescription d'anthracyclines.
• Prescription de perruque ou de casque hypothermique.

Tableau 6-VI **Protocole MOPP (cycles de 28 jours).**

	Dose (mg/m^2)	Mode de perfusion	Jours
Chlorméthine (Caryolysine®)	6	IVL	J1 et J8
Vincristine (Oncovin®)	1,4	IVL	J1 et J8
Procarbazine (Natulan®)	100	PO	J1 à J14
Prednisolone (Solupred®)	40	PO	J1 à J14

PO : per os. IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.

Tableau 6-VII **Protocole MOPP/ABV.**

	Dose (mg/m²)	Mode de perfusion	Jours
Chlorméthine (Caryolysine®)	6	IVL	J1
Procarbazine (Natulan®)	100	PO	J1 à J7
Vincristine (Oncovin®)	1,4 max*	IVL	J1
Prednisolone (Solupred®)	40	PO	J1 à J14
Doxorubicine (Adriblastine®)	35	IVL	J8
Bléomycine (Bléomycine®)	10	IVL dans 100 ml de glucosé à 5 p. 100	J8
Vinblastine (Velbé®)	6	IVL	J8

PO : per os. IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.
* Sans dépasser la dose totale de 2 mg.

Tableau 6-VIII **Protocole BEACOPP escaladé.**

	Dose (mg/m²)	Mode de perfusion	Jours
Cyclophosphamide (Endoxan®)	1 250	IVL	J1
Procarbazine (Natulan®)	100	PO	J1 à J7
Vincristine (Oncovin®)	1,4 max*	IVL	J8
Prednisolone (Solupred®)	40	PO	J1 à J14
Doxorubicine (Adriblastine®)	35	IVL	J1
Bléomycine (Bléomycine®)	10	IVL dans 100 ml de glucosé à 5 p. 100	J8
Étoposide (Vépéside®)	200	Perfusion dans 250 ml Nacl sur 1 heure	J1 à J3

PO : per os. IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.
* Sans dépasser la dose totale de 2 mg.

• Une prescription de bains de bouche doit être effectuée.
• Une NFS doit être pratiquée à J7 et J14.
• Rechercher une toxicité neurologique (motrice par le signe de la pince et sensitive) avant chaque cycle de chimiothérapie. Une toxicité neurologique motrice doit faire arrêter la prescription de vinblastine.
• L'utilisation de G-CSF ou apparenté est fortement recommandée.

Effets secondaires

Classiquement, les effets secondaires immédiats du BEACOPP-R sont hématologiques (neutropénie, anémie et thrombopénie grade III/IV dans 54 p. 100, 16 p. 100 et 22 p. 100 des cas) ; des infections sévères ont été observées dans 14 p. 100. À distance, le risque des complications cardiaques, surtout lorsqu'il est suivi ou précédé d'une irradiation médiastinale, fait encore l'objet d'études. L'incidence des leucémies secondaires semble être d'environ 3 p. 100.

Protocole MINE-R (tableau 6-IX)

Les cycles sont administrés tous les 28 jours. Le MINE est hautement émétisant.

Ordonnance type

• Kytril® (granisétron) ou Zophren® (ondansétron) : 1 ampoule injectable à renouveler 1 fois si persistance des nausées.
• Emend® (aprépitant) : 1 comprimé (1 heure avant la chimiothérapie) de 125 mg le jour de la chimiothérapie, puis 1 comprimé de 80 mg pendant 3 jours après la chimiothérapie.

Tableau 6-IX **Protocole MINE-R.**

	Dose (mg/m²)	**Mode de perfusion**	**Jours**
Vinorelbine (Navelbine®)	15	IVL dans 100 ml de glucosé à 5 p. 100	J1 et J5
Étoposide (Vépéside®)	150	1 000 ml de NaCl	J1 à J3
Ifosfamide (Holoxan®) + mesna	1 500	500 ml de NaCl	J1 à J5
Mitoguazone (Méthyl-Gag®)	500	500 ml de glucosé à 5 p. 100	J1 et J5

PO : per os. IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.

Précautions

- Une prescription de bains de bouche doit être effectuée.
- Une NFS doit être pratiquée au minimum à J7 et J14.
- La fonction rénale doit être vérifiée avant chaque cycle (risque de tubulopathie quand l'ifosfamide est délivré sur plusieurs jours).
- L'utilisation de G-CSF ou apparenté est fortement recommandée.

Effets secondaires

Classiquement, les effets secondaires immédiats du MINE-R sont hématologiques : neutropénie, anémie et thrombopénie grade III/IV dans 80 p. 100, 30 p. 100 et 40 p. 100 des cas ; des infections sévères ont été observées dans 20 p. 100 des cas.

LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS

Comme pour le lymphome de Hodgkin, les associations de chimiothérapies ont beaucoup évolué. On présentera ici, d'une part, des associations qui ne sont plus guère utilisées que l'on peut retrouver dans les dossiers des patients et, d'autre part, des protocoles actuellement utilisés.

Protocole CHVP (tableau 6-X)

Cette association a été un temps le traitement de références des lymphomes folliculaires de bas grade.

Tableau 6-X **Protocole CHVP.**

	Dose (mg/m^2)	Mode de perfusion	Jours
Doxorubicine (Adriblastine®)	25	IVL	J1
Cyclophosphamide (Endoxan®)	600	IVL 1 heure 500 ml de G5 %	J1
Étoposide (VP16®)	100	Perfusion dans 250 ml de Nacl sur 1 heure	J1
Prednisolone (Solupred®)	40	PO	J1 à J5

PO : per os. IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.

Protocole CHVP-IFN

• L'interféron était administré à 5 MU, 3 injections/semaine pendant 18 mois. Le CHVP était pratiqué tous les 28 jours pendant 6 mois, puis tous les 2 mois pendant 12 mois (12 cycles de CHVP au total).
• Le protocole CHVP est émétisant (ondansétron ou granisétron, 1 ampoule IVL avant la chimiothérapie).
• Le CHVP est alopéciant (prescription de perruque).
• Il requiert une surveillance hématologique (hémogramme/semaine). Une prescription de bains de bouche doit être faite.

Protocole CVP (tableau 6-XI)

• Le protocole CVP est moyennement émétisant et peu alopéciant. Le métoclopramide (1 mg/kg) est le plus souvent suffisant.
• Une prescription de bains de bouche doit être faite.
• Cette association seule ou avec le rituximab par cure toutes les 4 semaines reste utilisée dans les hémopathies lymphoïdes de bas grade, notamment chez les patients âgés.

Tableau 6-XI **Protocole CVP.**

	Dose (mg/m²)	Mode de perfusion	Jours
Cyclophosphamide (Endoxan®)	750	Perfusion 1 heure 500 ml de G5 %	J1
Vincristine (Oncovin®)	1,4	IVL	J1
Prednisolone (Solupred®)	60	PO	J1 à J5

IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.

Protocole R-CHOP (tableau 6-XII)

Les cycles peuvent être pratiqués tous les 15 ou 21 jours en fonction de la tolérance hématologique. Huit cycles sont classiquement prévus. Le protocole R-CHOP est hautement émétisant et doit donc être associé à une trithérapie associant un antagoniste du récepteur 5-HT_3 (J1), d'un corticoïde (J1 à J4) et d'aprépitant (J1 à J3).

Cette association est utilisée actuellement aussi bien dans les lymphomes B à grandes cellules que dans les lymphomes B folliculaires justifiant un traitement.

Tableau 6-XII **Protocole R-CHOP.**

	Dose (mg/m²)	Mode de perfusion	Jours
Rituximab (Mabthera®)	375	Perfusion lente	J1
Cyclophosphamide (Endoxan®)	750	Perfusion 1 heure 500 ml de glucosé à 5 p. 100	J1
Doxorubicine (Adriblastine®)	50	IVL	J1
Vincristine (Oncovin®)	1,4	IVL	J1
Prednisolone (Solupred®)	60	PO	J1 à J5

PO : per os. IVL : intraveineux lent avec rinçage de la veine.

Ordonnance type

- Kytril® (granisétron) ou Zophren® (ondansétron) : 1 ampoule injectable à renouveler 1 fois si persistance des nausées.
- Emend® (aprépitant) : 1 comprimé (1 heure avant la chimiothérapie) de 125 mg le jour de la chimiothérapie, puis 1 comprimé de 80 mg pendant 3 jours après la chimiothérapie.
- Corticoïdes selon le protocole de chimiothérapie.

Précautions

- Prescription d'une perruque.
- Hémogramme/semaine.
- Une prescription de bains de bouche doit être faite.

Protocole R-DHAP (tableau 6-XIII)

Ce protocole est utilisé en deuxième ligne dans les lymphomes B, parfois en première ligne, notamment dans les LNH T, mais sans rituximab.

Le cycle est administré tous les 21 à 28 jours en fonction de la tolérance hématologique.

Le R-DHAP nécessite une hyperhydratation de 36 heures débutant 6 heures avant le début de la perfusion de cisplatine. Cette hyperhydratation est de 3 l/m²/j (comportant 50 p. 100 de sérum physiologique).

Les doses de cisplatine doivent être de 50 mg/m² si la clairance de la créatinine est entre 60 et 80 ml/min. Le cisplatine doit être évité si la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.

Tableau 6-XIII **Protocole R-DHAP.**

	Dose	**Mode de perfusion**	**Jours**
Rituximab (Mabthera®)	375 mg/m^2	Perfusion lente	J1
Cytarabine (Aracytine®)	2 g/m^{2*}	Perfusion de 3 heures 500 ml de glucosé à 5 p. 100	Toutes les 12 heures J2 (2 doses en tout)
Cisplatine (Cisplatine®)	100 mg/m^2	Perfusion continue sur 24 heures	J1
Dexaméthasone (Soludécadron®)	40 mg/m^2	15 minutes	J1 à J4

* Peut être adaptée à 1 g/m^2 si âge > 70 ans.

Le R-DHAP est hautement émétisant et nécessite la prescription d'une trithérapie associant un antagoniste du récepteur 5-HT$_3$ (J1), d'un corticoïde (J1 à J4) et d'aprépitant (J1 à J3).

Ordonnance type

- Kytril® (granisétron) ou Zophren® (ondansétron) : 1 ampoule injectable à renouveler 1 fois si persistance des nausées.
- Emend® (aprépitant) : 1 comprimé (1 heure avant la chimiothérapie) de 125 mg le jour de la chimiothérapie, puis 1 comprimé de 80 mg pendant 3 jours après la chimiothérapie.
- Corticoïdes selon le protocole de chimiothérapie.

Précautions

- La toxicité hématologique est sévère chez 50 p. 100 des patients. Une NFS doit être effectuée toutes les semaines lors du premier cycle et adaptée à la toxicité hématologique pour les autres cycles. Une adaptation des doses doit être faite en fonction de la tolérance hématologique. En cas de nadir des polynucléaires inférieur à 200/mm^3 ou des plaquettes inférieures à 20 000/mm^3, les doses de cytarabine doivent être diminuées de 50 p. 100, ainsi que chez les patients dont l'âge est supérieur à 70 ans.
- L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques doit être discutée en fonction du risque infectieux et de l'existence d'une complication infectieuse associée à un épisode neutropénique lors d'un cycle précédent.
- Une ordonnance de bains de bouche doit être faite.
- Le R-DHAP est peu alopéciant.

Protocole R-ICE (tableau 6-XIV)

Le cycle est administré tous les 21 jours en fonction de la tolérance hématologique.

L'ifosfamide (Holoxan®) nécessite une hyperhydratation de 36 heures débutant 6 heures avant le début de la perfusion d'Holoxan®. Cette hyperhydratation est associée au mesna.

Le R-ICE est hautement émétisant et nécessite la prescription d'une trithérapie associant un antagoniste du récepteur 5-HT_3 (J1), d'un corticoïde (J1 à J4) et d'aprépitant (J1 à J3).

Ordonnance type

- Kytril® (granisétron) ou Zophren® (ondansétron) : 1 ampoule injectable à renouveler 1 fois si persistance des nausées.
- Emend® (aprépitant) : 1 comprimé (1 heure avant la chimiothérapie) de 125 mg le jour de la chimiothérapie, puis 1 comprimé de 80 mg pendant 3 jours après la chimiothérapie.
- Corticoïdes selon le protocole de chimiothérapie.

Précautions

- La toxicité hématologique est sévère chez 50 p. 100 des patients. Une NFS doit être effectuée toutes les semaines lors du premier cycle et adaptée à la toxicité hématologique pour les autres cycles.
- L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques doit être discutée en fonction du risque infectieux et de l'existence d'une complication infectieuse associée à un épisode neutropénique lors d'un cycle précédent.
- Une ordonnance de bains de bouche doit être faite.
- Le R-ICE est alopéciant.

Tableau 6-XIV **Protocole R-ICE.**

	Dose	**Mode de perfusion**	**Jours**
Rituximab (Mabthera®)	375 mg/m^2	Perfusion lente	J1
Étoposide (Vépéside®)	100 mg/m^2	Perfusion de 3 heures 500 ml de NaCl	J1 à J3
Carboplatine (Paraplatine®)	AUC = 5 Max 800 mg	Perfusion dans 500 ml de glucosé à 5 p. 100	J2
Ifosfamide (Holoxan®) + mesna	5 g/m^2	Perfusion dans 1 000 ml NaCl	J2

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Protocole RFC (tableau 6-XV)

• Le protocole RFC est moyennement émétisant et peu alopéciant.
• Ordonnance type : Kytril® (granisétron) ou Zophren® (ondansétron), 1 ampoule injectable à renouveler 1 fois si persistance des nausées.
• Une prescription de bains de bouche doit être faite.
• Une surveillance hématologique est nécessaire, risque de toxicité cumulée tardive. N'initier le cycle suivant que si polynucléaires neutrophiles > 1,0 × 10^9/l à distance de l'arrêt d'un éventuel facteur de croissance granulocytaire et plaquettes > 100 × 10^9/l.
• Cycles tous les 28 jours.

Tableau 6-XV **Protocole RFC IV.**

	Dose (mg/m²)	Mode de perfusion	Jours
Rituximab (Mabthera®)	375	Perfusion lente	J1
Fludarabine (Fludara®)	25	100 ml de NaCl	J1 à J3
Cyclophosphamide (Endoxan®)	250	250 ml de NaCl	J1 à J3

La Fludara® et l'Endoxan® sont maintenant le plus souvent administrés per os, seul le rituximab l'était en IV (*voir* p 214).

MYÉLOME MULTIPLE

Deux associations historiques : MP et VAD

Ces deux protocoles donnent des réponses dans environ 50 p. 100 des cas. Les réponses complètes sont rares et peu durables. Les résultats avec le VAD ont été essentiellement rapportés après rechute ou échec d'une première ligne de chimiothérapie utilisant le melphalan. Quand il est utilisé d'emblée, les résultats du VAD semblent supérieurs à l'association melphalan-prednisone. Le VAD a l'avantage d'être moins myélotoxique, ce qui permet l'obtention plus aisée de greffons que dans le cas où les patients sont traités par une association utilisant le melphalan.

Ces deux protocoles sont faiblement émétisants et n'entraînent pas d'alopécie importante.

Protocole MP (cycles de 28 jours)

• Il associe du melphalan et de la prednisolone :
— melphalan (Alkéran®), 8 à 10 mg/m^2 (ou 0,25 mg/kg/j) per os de J1 à J4 ;
— prednisolone (Solupred®), 60 mg/m^2 (ou 2 mg/kg/j) per os de J1 à J4.
• Cette association est non émétisante et n'est pas responsable d'alopécie ou de mucite.
• Une NFS doit être pratiquée à J15.
• L'intervalle entre les cycles dépend de la NFS à J28 et la cure peut être pratiquée si les polynucléaires neutrophiles sont supérieures à 1,5 × 10^9/l et les plaquettes à plus de 100 × 10^9/l.

Protocole VAD (tableau 6-XVI)

• Le VAD est peu émétisant du fait des faibles doses de doxorubicine et de l'utilisation concomitante de hautes doses de stéroïdes. Une prescription de métoclopramide (1 mg/kg/j) est habituellement suffisante.
• Le VAD entraîne une alopécie très modérée. Il peut être pratiqué en ambulatoire, mais nécessite la pose d'un site de perfusion implanté pour éviter les extravasations.
• Une prescription de bains de bouche doit être associée.
• Une NFS doit être pratiquée à J15. La toxicité hématologique est habituellement modérée.
• Une toxicité neurologique périphérique (paresthésies, testing musculaire) doit être recherchée avant chaque cycle. En cas de toxicité avec atteinte de la force musculaire (signe de la pince), ne pas prescrire de vincristine lors du cycle suivant.

Tableau 6-XVI **Protocole VAD (cycles de 28 jours).**

	Dose	**Mode de perfusion**	**Jours**
Vincristine (Oncovin®)	0,4 mg/m^2	Perfusion continue	J1 à J4
Dexaméthasone (Soludécadron®)	40 mg/j	PO ou IV	J1 à J4 J9 à J12 J17 à J21
Doxorubicine (Adriblastine®)	9 mg/m^2	Perfusion continue	J1 à J4

PO : per os. IV : intraveineuse.

Protocoles récents

De nombreux protocoles ont été récemment élaborés en utilisant les nouveaux médicaments du myélome (thalidomide, lénalidomide et bortézomib). Leurs efficacités respectives sont peu évaluées.

Protocole VD (tableau 6-XVII)

• Une prophylaxie systématique des infections herpétiques par valaciclovir (Zelitrex®, 500 mg/j) et de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®/Bactrim Forte®) doit être mise en place chez les patients traités par bortézomib et/ou recevant de fortes doses de dexaméthasone.
• Les neuropathies périphériques dues au bortézomib surviennent essentiellement au cours des quatre premiers cycles. Diminuer la dose de bortézomib à 1, voire 0,7 mg/m^2 dès l'apparition des premiers symptômes de neuropathie permet la régression rapide des symptômes et d'éviter l'installation de troubles neurologiques permanents. Il est ensuite généralement possible de repasser aux doses standard.

Protocole Rev-Dex (tableau 6-XVIII)

• La posologie du lénalidomide est à adapter à la fonction rénale. Le dexaméthasone peut-être donnée à la dose de 40 mg, une dose par semaine.
• Prophylaxie systématique de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez les patients recevant de fortes doses de dexaméthasone.
• Prévention des thromboses : aspirine 75 à 325 mg si pas de facteur de risque de thrombose.

Protocole 6-vTD (tableau 6-XIX)

• Prophylaxie systématique des infections herpétiques par valaciclovir (Zelitrex®, 500 mg/j) et de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*

Tableau 6-XVII **Protocole VD (cycles de 21 jours).**

	Dose	**Mode de perfusion**	**Jours**
Bortézomib (Velcade®)	1,3 mg/m^2	IV	J1, J4, J8 et J11
Dexaméthasone (Soludécadron®)	40 mg/j	PO	J1 à J4

PO : per os. IV : intraveineuse.

Tableau 6-XVIII **Protocole Rev-Dex (cycles de 28 jours).**

	Dose	Mode de perfusion	Jours
Lénalidomide (Revlimid®)	25 mg	PO	J1 à J21
Dexaméthasone (Soludécadron®)	40 mg/j	PO	J1 à J4

PO : per os.

Tableau 6-XIX **Protocole vTD (cycles de 21 jours) : selon le schéma IFM 2007.**

	Dose	Mode de perfusion	Jours
Bortézomib (Velcade®)	1,0 mg/m²	IV	J1, J4, J8 et J11
Dexaméthasone (Soludécadron®)	40 mg/j	PO	J1 à J4 (J9 à J12 pendant les cycles 1 et 2)
Thalidomide	100 mg	PO	Continu

PO : per os. IV : intraveineuse.

par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®/Bactrim Forte®) chez les patients traités par bortézomib et/ou recevant de fortes doses de dexaméthasone.

• Prévention des thromboses sous thalidomide/lénalidomide :

— aspirine, 75 à 325 mg si pas de facteur de risque de thrombose ;

— anticoagulation par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou antivitamines K (AVK) en cas de facteur de risque de thrombose et chez les patients recevant une Dex High Dose et/ou chimiothérapie concomitante.

• Neuropathie périphériques dues au bortézomib : elles surviennent essentiellement au cours des quatre premiers cycles. La diminution de la dose à 1, voire 0,7 mg/m² dès l'apparition des premiers symptômes de neuropathie permet la régression rapide des symptômes et d'éviter l'installation de troubles neurologiques permanents. Il est ensuite généralement possible de repasser aux doses standard.

Protocole VRD (tableau 6-XX)

• Posologie du lénalidomide à adapter à la fonction rénale.
• Prophylaxie systématique des infections herpétiques par valaciclovir (Zelitrex®, 500 mg/j) et de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®/Bactrim Forte®) chez les patients traités par bortézomib et/ou recevant de fortes doses de dexaméthasone.
• Prévention des thromboses sous lénalidomide :
— aspirine, 75 à 325 mg si pas de facteur de risque de thrombose ;
— anticoagulation par HBPM ou AVK en cas de facteur de risque de thrombose et chez les patients recevant une Dex High Dose et/ou chimiothérapie concomitante.
• Neuropathies périphériques dues au bortézomib : elles surviennent essentiellement au cours des quatre premiers cycles. Diminuer la dose de bortézomib à 1, voire 0,7 mg/m^2 dès l'apparition des premiers symptômes de neuropathie permet la régression rapide des symptômes et d'éviter l'installation de troubles neurologiques permanents. Il est ensuite généralement possible de repasser aux doses standard.

Tableau 6-XX **Protocole VRD (cycles de 21 jours).**

	Dose	**Mode de perfusion**	**Jours**
Bortézomib (Velcade®)	1,3 mg/m^2	IV	J1, J4, J8 et J11
Dexaméthasone (Soludécadron®)	40 ou 20 mg/j	PO	J1-J2, J4-J5, J8-J9 et J11-J12
Lénalidomide (Revlimid®)	25 mg	PO	J1 à J14

PO : per os. IV : intraveineuse.

Protocole MP-Thal (tableau 6-XXI)

• Prévention des thromboses sous thalidomide :
— aspirine, 75 à 325 mg si pas de facteur de risque de thrombose ;
— anticoagulation par HBPM ou AVK en cas de facteur de risque de thrombose et chez les patients recevant une Dex High Dose et/ou chimiothérapie concomitante.
• Cette association est non émétisante et n'est pas responsable d'alopécie ou de mucite.
• Une NFS doit être pratiquée à J15.

Tableau 6-XXI **Protocole MP-Thal (cycles de 42 jours).**

	Dose	Mode de perfusion	Jours
Melphalan (Alkeran®)	9 mg/m^2	PO	J1 à J4
Prednisone	60 mg/m^2	PO	J1 à J4
Thalidomide	100 mg	PO	Continu

PO : per os.

Protocole MPR (tableau 6-XXII)

• Prophylaxie systématique la pneumonie à *Pneumocystis carinii* par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®/Bactrim Forte®).
• Cette association est non émétisante et n'est pas responsable d'alopécie ou de mucite.
• Une NFS doit être pratiquée à J15.
• Prévention des thromboses sous thalidomide/lénalidomide :
— aspirine, 75 à 325 mg si pas de facteur de risque de thrombose ;
— anticoagulation par HBPM ou AVK en cas de facteur de risque de thrombose et chez les patients recevant une Dex High Dose et/ou chimiothérapie concomitante.

Tableau 6-XXII **Protocole MPR (cycles de 28 jours).**

	Dose	Mode de perfusion	Jours
Melphalan (Alkeran®)	6-7 mg/m^2	PO	J1 à J4
Prednisone	60 mg/m^2	PO	J1 à J4
Lénalidomide (Revlimid®)	10 mg	PO	J1 à J21

PO : per os.

Protocole VMP (tableau 6-XXIII)

• Prophylaxie systématique des infections herpétiques par valaciclovir (Zelitrex® ; 500 mg/j) et de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®/Bactrim Forte®) chez les patients traités par bortézomib et/ou recevant de fortes doses de dexaméthasone.

Tableau 6-XXIII **Protocole VMP (cycles de 6 semaines) : protocole VISTA.**

	Dose (mg/m²)	Mode de perfusion	Jours
Cycles 1 à 4			
Melphalan (Alkeran®)	9	PO	J1 à J4
Prednisone	60	PO	J1 à J4
Bortézomib (Velcade®)	1,3	IV	J1, J4, J8, J11, J22, J25, J29 et J32
Cycles 5-9			
Melphalan (Alkeran®)	9*	PO	J1 à J4
Prednisone	60	PO	J1 à J4 toutes les 6 semaines, J1 = J42
Bortézomib (Velcade®)	1,3	IV	Hebdomadaire J1, J8, J22, J29

*Sujets âgés > 75 ans : 8 à 6 mg/m².

• Neuropathie périphériques dues au bortézomib : elles surviennent essentiellement au cours des quatre premiers cycles. La diminution de la dose à 1, voire 0,7 mg/m² dès l'apparition des premiers symptômes de neuropathie permet la régression rapide des symptômes et d'éviter l'installation de troubles neurologiques permanents. Il est ensuite généralement possible de repasser aux doses standard.

POUR EN SAVOIR PLUS

Principales monothérapies

Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. Blood, 2003 ; *101* : 391-398.

Garciamanero G, Gore SD. Future directions for the use of hypomethylating agents. Semin Hematol, 2005 ; *42* : S50-S59.

Jazirehi AR, Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by Rituximab (Rituxan, anti-CD20m Ab) in non-Hodgkin's lymphoma: Implications in chemosensitization and therapeutic intervention. Oncogene, 2005 ; *24* : 2121-2143.

Ribatti D, Vacca A. Therapeutic renaissance of thalidomide in the treatment of haematological malignancies. Leukemia, 2005 ; *19* : 1525-1531.

ROJEWSKI MT, KORPER S, SCHREZENMEIER H. Arsenic trioxide therapy in acute promyelocytic leukaemia and beyond : from bench to bedside. Leuk Lymphoma, 2004 ; *45* : 2387-2401.

VIGNOT S, SORIA JC. Thérapies moléculaires ciblées. De la biologie aux applications cliniques. John Libbey édition, 2008, 265 pages.

Principales associations chimiothérapiques

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY – GRALLA RJ, OSOBA D, KRIS MG et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol, 1999 ; *17* : 2971-2994.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY – KRIS MG, HESKETH PJ, SOMERFIELD MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J Clin Oncol, 2006 ; *24* : 2932-2947.

DE VITA V, HELLMAN S, ROSENBERG SA. Cancer principles and practice in oncology, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1985, 344 pages.

PINEDO HM, LONGO DL, CHABNER BA. Cancer chemotherapy and biological response modifiers, Annual 16. New York, Elsevier, 1995, 686 pages.

RICHARD LG, BITHELL TC, FOERSTER J et al. Wintrobe's clinical haematology, 9th edition. Malvern, Lea and Febiger, 1993, 2 324 pages.

Chapitre 7

Principaux effets secondaires des chimiothérapies

V. Ribrag

EXTRAVASATION

FRÉQUENCE, PRÉSENTATION CLINIQUE

L'extravasation est une complication rare pouvant entraîner la nécrose de l'ensemble des tissus qui ont été en contact avec le médicament anticancéreux.

La cause en est le plus souvent un passage extravasculaire du médicament anticancéreux lié à la transfixion ou à la déchirure de la veine dans laquelle il aurait dû être injecté. Dans d'autres cas, c'est une altération primitive de la veine qui sera en cause, plus particulièrement lors d'injections répétées de vincristine ou de vinblastine responsables de phénomènes de porosité veineuse.

La liste des médicaments (tableau 7-I) montre que tous les agents antitumoraux ne sont pas responsables d'accidents cutanés majeurs en cas d'extravasation, mais l'utilisation fréquente de polychimiothérapies concomitantes doit toujours faire craindre un accident grave.

Le diagnostic clinique est parfois évident devant l'apparition d'une douleur, d'un érythème et d'un gonflement associés à l'absence de reflux sanguin au niveau de la perfusion. Mais la symptomatologie peut être plus discrète et se résumer à une douleur locale associée à l'absence de reflux sanguin nécessitant une surveillance étroite par le personnel infirmier de toute chimiothérapie en cours de perfusion.

L'extravasation peut être difficile à distinguer d'une simple irritation veineuse que l'on peut observer avec les anthracyclines lors de

Tableau 7-I **Principaux médicaments anticancéreux utilisés en hématologie et leur risque en cas d'extravasation.**

Responsables de nécrose sévère
- Doxorubicine, daunorubicine, amsacrine, épirubicine
- Mitoxantrone
- Vincristine, vindésine, vinorelbine
- Cisplatine, carboplatine

Responsables d'irritation
- Cyclophosphamide, ifosfamide, dacarbazine
- Melphalan, thiotépa, carmustine

Non toxiques
- Asparaginase, bléomycine
- Méthotrexate
- Cytarabine
- Étoposide

leur administration dans des veines de petit diamètre et caractérisée par l'apparition d'une douleur et de signes de phlébite locale liée au spasme veineux. Cela doit faire préférer des veines de gros calibre pour l'administration de ces produits.

CONDUITE À TENIR

• Après arrêt de la perfusion en cours, aspirer 10 ml de sang, puis injecter le même volume de sérum physiologique afin de diluer l'agent anticancéreux.
• *En cas d'extravasation d'anthracycline*, injecter au site d'extravasation 4 mg de dexaméthasone (voie sous-cutanée ou intraveineuse). Appliquer du DMSO (50 à 99 p. 100), 15 ml sur une compresse pendant 15 minutes toutes les 4 à 6 heures pendant 48 heures. Appliquer ensuite des pansements froids.
• *En cas d'extravasation de vinca-alcaloïdes*, injecter par voie sous-cutanée 1 ml de hyaluronidase (250 UI/ml) autour de la zone d'extravasation pour faire diffuser l'agent anticancéreux, puis, pour la même raison, appliquer des pansements chauds.
• Appliquer ensuite des pansements anti-inflammatoires (corticoïdes, Réparil®) et surveiller régulièrement le patient pendant 4 à 6 semaines ▶ en fonction de l'évolution locale. Demander l'avis d'un chirurgien dès l'apparition de signes de nécrose ou d'emblée si une quantité importante de médicament anticancéreux responsable de nécrose cutanée majeure a été injectée.

ALOPÉCIE

FRÉQUENCE

L'alopécie est la complication cutanée la plus fréquente de la chimiothérapie. Elle est souvent responsable d'un trouble psychologique sévère et considérée par le patient comme une amputation de l'image de soi-même. Il est donc indispensable de donner des explications précises aux patients concernant cet effet secondaire.

L'alopécie dépend des médicaments anticancéreux utilisés. La liste des médicaments responsables d'alopécie est donnée dans le tableau 7-II.

L'alopécie s'installe classiquement 15 à 21 jours après le début de la chimiothérapie et apparaît brutalement. Elle est toujours réversible et cesse dès la fin de la chimiothérapie. Il peut exister des modifications de la texture et de la couleur de la chevelure lors de la repousse.

Traitement préventif

L'utilisation préventive du casque hypothermique doit être prudente. Il doit être posé 10 minutes avant la perfusion et maintenu 30 minutes après la fin de la chimiothérapie. L'objectif de cette mesure préventive est de limiter par vasoconstriction (température cutanée autour de 23 °C) l'exposition du scalp aux agents antitumoraux lors de leur concentration sérique maximale.

Tableau 7-II **Liste des agents anticancéreux pouvant induire une alopécie transitoire.**

Amsacrine	Cytarabine
Doxorubicine	Bléomycine
Daunorubicine	Méthotrexate
Épirubicine	Melphalan
Étoposide	Téniposide
Vincristine	Mitoxantrone
Vinblastine	Cyclophosphamide
Ifosfamide	

On comprend donc que le casque hypothermique expose au risque d'évolution cutanée de l'hémopathie au niveau de la zone non traitée car non perfusée (cuir chevelu, voire os du crâne).

▶ L'utilisation du **casque hypothermique** doit être déconseillée dans les maladies malignes avec risque de localisation cutanée et à temps de doublement rapide. On voit donc que son utilisation doit être très limitée en hématologie.

De plus, sa durée de protection est limitée dans le temps. La demi-vie des médicaments anticancéreux est donc à prendre en compte pour obtenir une réelle efficacité. Cette technique permet de diminuer d'environ 30 à 60 p. 100 le nombre d'alopécies après doxorubicine ou vincristine. Les indications du casque hypothermique sont donc essentiellement limitées à des produits délivrés en perfusion courte. La maladie de Hodgkin est l'indication principale en hématologie.

En cas d'absence de possibilité de prescription de casque hypothermique, le médecin doit prescrire une perruque avant le début du traitement. Celle-ci peut être intégralement prise en charge par la sécurité sociale après accord préalable de cette dernière. Cette prise en charge intégrale n'est pas valable pour toutes les perruques disponibles.

COMPLICATIONS DIGESTIVES

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Physiopathologie et fréquence

La plupart des chimiothérapies utilisées actuellement sont émétisantes. Leur potentiel émétisant est néanmoins variable et nécessite donc une prise en charge thérapeutique adaptée selon les cas.

La physiologie exacte des vomissements induits par la chimiothérapie reste encore un problème non complètement résolu. Deux niveaux de contrôle semblent jouer un rôle important :

— un effet central des médicaments anticancéreux au niveau de récepteurs situés à la base du quatrième ventricule cérébral ;

— une action directe au niveau de certains récepteurs (probablement à la sérotonine de type 5-HT_3) localisés au niveau du tube digestif.

On considère généralement qu'il existe **trois grands types de vomissements** induits par les chimiothérapies :

— les *vomissements aigus*, les plus étudiés et ayant fait l'objet de nombreux essais thérapeutiques utilisant les agents antiémétiques actuellement disponibles. Il faut néanmoins rappeler que ces vomissements aigus peuvent survenir quelques heures après l'injection du médicament antitumoral comme avec le cyclophosphamide où les vomissements peuvent être décalés de 18 heures ;

— les *vomissements retardés* (48 heures) que l'on observe essentiellement avec les sels de platine, voire le cyclophosphamide et qui sont peu sensibles aux anti-5-HT_3 ;

— les *vomissements anticipés* surtout observés lors d'un mauvais contrôle antiémétique lors des cures de chimiothérapie précédentes. Ceux-ci surviennent dans la journée précédant la chimiothérapie.

▶ L'importance et donc **la prévention des vomissements** lors d'une chimiothérapie peuvent être évaluées en tenant compte de deux paramètres :

— le *potentiel émétisant de chaque médicament antitumoral* prescrit ;

— et le *terrain du patient* qui va recevoir la chimiothérapie.

Chaque *agent antitumoral* n'a pas le même *pouvoir émétisant*. Le tableau 7-III donne la liste des principaux médicaments prescrits en hématologie et les classe en fonction de leur potentiel émétisant. Dans tous les cas, le médicament le plus émétisant doit être pris comme

Tableau 7-III **Liste des médicaments antitumoraux en fonction de leur pouvoir émétisant** (élevé > 90 p. 100 de vomissements sans antiémétique, modéré = 30 à 90 p. 100, faible < 30 p. 100).

Élevé	Modéré	Faible
Cisplatine	Oxaliplatine	Mitoxantrone
Méchloretamine	Cytarabine > 1 g/m^2	Étoposide
Dactinomycine	Carboplatine	Méthotrexate
Cyclophosphamide > 1,5 g/m^2	Ifosfamide	Gemcitabine
Carmustine	Cyclophosphamide < 1,5 g/m^2	Cytarabine < 1 g/m^2
Dacarbazine	Doxorubicine	Bortézomib
	Idarubicine	Bléomycine
		Cladribine
		Fludarabine
		Vincristine
		Vinblastine

référence en cas de polychimiothérapie lors de la prescription d'un traitement antiémétique.

De la même façon, il a été montré qu'un certain nombre de *facteurs liés au patient* pouvaient moduler le pouvoir « émétogène » des chimiothérapies :

- facteurs aggravants :
  — âge < 40 ans,
  — femme,
  — cure antérieure,
  — anxiété ;
- facteurs minorants :
  — âge > 65 ans,
  — éthylisme (alcool > 100 g/j).

Traitement

Les traitements antiémétiques doivent donc être adaptés à l'ensemble de ces données.

Prescription de chimiothérapie hautement émétisante. L'utilisation d'une trithérapie associant un antagoniste du récepteur 5-HT_3 (J1), d'un corticoïde (J1-J4) et d'aprépitant (J1-J3) est recommandé.

Ordonnance type :

— granisétron (Kytril®) ou ondansétron (Zophren®), 1 ampoule injectable à renouveler 1 fois si persistance des nausées ;

— aprépitant (Emend®), 1 comprimé (1 heure avant la chimiothérapie) de 125 mg le jour de la chimiothérapie, puis 1 comprimé de 80 mg pendant 3 jours après la chimiothérapie ;

— corticoïdes selon le protocole de chimiothérapie.

Chimiothérapie modérément émétisante. L'utilisation d'une bithérapie associant un antagoniste du récepteur 5-HT_3 (J1) et d'un corticoïde (J1-J4) est recommandée. En cas d'association d'une anthracycline et d'Endoxan®, l'aprépitant (J1-J3) peut remplacer le corticoïde après J1.

L'absence d'efficacité des antagonistes du récepteur 5-HT_3 chez les patients ayant des vomissements retardés doit faire préférer l'utilisation d'aprépitant.

En cas de vomissements anticipés, des anxiolytiques peuvent être prescrits les jours précédant le cycle de chimiothérapie. On peut proposer l'alprazolam (Xanax®) à la posologie de 0,5 mg toutes les 8 heures pendant 48 heures.

MUCITES

FRÉQUENCE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les médicaments anticancéreux ayant principalement une action sur les tissus à renouvellement rapide, il n'est pas étonnant qu'ils aient une action sur l'épithélium digestif et plus généralement sur l'ensemble des muqueuses. La mucite est caractérisée par la destruction plus ou moins complète des épithéliums de recouvrement pouvant être responsable de complications graves.

Les mucites apparaissent environ 1 semaine après l'administration de la chimiothérapie et touchent préférentiellement la face interne des lèvres et des joues, le palais et la face ventrale de la langue.

Outre l'inconfort majeur et les douleurs importantes nécessitant rapidement l'utilisation d'antalgiques puissants (morphiniques), l'existence d'une mucite digestive haute peut être responsable, quand elle touche l'œsophage, d'une impossibilité totale pour le patient de s'alimenter. Dans ce cas, si la durée prévisible de la mucite doit être longue (en cas de greffe de moelle ou de chimiothérapie d'induction dans le cas des leucémies aiguës myéloblastiques par exemple), une alimentation parentérale doit être envisagée.

Outre les complications représentées par la douleur, la dénutrition, les troubles hydro-électrolytiques en cas de diarrhée importante, le risque de surinfection doit être tout particulièrement évalué. Ces surinfections sont particulièrement graves chez le patient neutropénique où les portes d'entrées digestives sont au premier plan. Dans ce groupe particulier de patients déjà exposés au risque de translocation bactérienne digestive (particulièrement fréquente si le taux de polynucléaires sanguins est inférieur à $0,1 \times 10^9$/l), l'existence d'une mucite majore encore ce risque.

Les surinfections des mucites sont essentiellement dues à des bacilles Gram négatif, à certains champignons (*Candida albicans*) et aux virus Herpès.

L'apparition d'une mucite dépend d'un certain nombre de facteurs :

— le type de médicament anticancéreux (tableau 7-IV). Pour un même médicament, le mode de perfusion (les perfusions prolongées semblent moins toxiques sur les muqueuses) ainsi que la dose sont des éléments intervenant dans le risque de mucite ;

— le type de maladie maligne. Les patients atteints d'hémopathies malignes sont particulièrement sujets aux mucites (3 fois plus que les patients présentant des tumeurs solides). Cela est expliqué par l'immunosuppression et la neutropénie pouvant être présentes d'emblée chez ces patients ;

Tableau 7-IV **Principales substances anticancéreuses utilisées en hématologie et responsables de mucites.**

– Cytarabine	– Doxorubicine
– Chlorétamine	– Daunorubicine
– Étoposide	– Idarubicine
– Méthotrexate	– Mercaptopurine
– Vincristine	– Vinblastine

— l'âge, les sujets jeunes étant particulièrement exposés aux mucites ;
— l'état buccodentaire ;
— l'association éventuelle à une radiothérapie, en particulier lors des conditionnements de greffe de moelle ou l'association irradiation corporelle totale-cyclophosphamide entraîne systématiquement une mucite sévère.

TRAITEMENT

▶ Il n'y a pas de traitement préventif des mucites. Le traitement des mucites reste actuellement symptomatique et comporte (*voir* p. 514) :
— un traitement énergique de la douleur. Un recours aux morphiniques en perfusion continue doit être rapidement proposé ;
— des bains de bouche avec une solution alcaline (bicarbonate à 14 p. 1000) auxquels on peut associer un antifongique (Fungizone®), voire un anesthésique local (Xylocaïne®) ;
— la Xylocaïne visqueuse® doit être utilisée avec prudence du fait du risque de fausse route au niveau du carrefour aéropharyngé ;
— toute surinfection mycotique ou virale doit être traitée.

CYSTITES

PHYSIOPATHOLOGIE ET FRÉQUENCE

Les médicaments anticancéreux responsables de cystites sont **les alkylants et essentiellement les oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide)**. La toxicité vésicale de ces médicaments est essentiellement due à la formation d'un métabolite, l'acroléine, lors de leur métabolisme hépatique. L'acroléine est facilement métabolisée par

la plupart des cellules de l'organisme par l'intermédiaire de sa liaison avec le glutathion. Les cellules urothéliales étant quasiment dépourvues de glutathion, l'acroléine y est particulièrement toxique.

La fréquence de cette complication est mal connue, mais elle peut survenir chez un quart des patients traités par cyclophosphamide per os au long cours. Une hématurie microscopique existe chez 7 à 50 p. 100 des patients selon les séries. Une hématurie macroscopique est observée dans 0,7 à 15 p. 100 des cas. Le délai d'apparition est variable (quelques semaines à plusieurs années) et dépend de la dose du médicament anticancéreux reçu. L'utilisation prolongée du cyclophosphamide oral chez les patients développant une cystite chimique peut entraîner l'apparition de fibrose vésicale, voire de tumeur urothéliale maligne. En effet, 2 à 5 p. 100 des patients traités par ce produit pour des affections non malignes, développent des carcinomes urothéliaux. La cytologie urinaire est difficile à interpréter vu les anomalies cytologiques induites par les oxazaphosphorines pouvant faire discuter l'existence de dysplasie sévère, voire de carcinome. Un bilan urologique précis doit quand même être proposé étant donné le risque de tumeur maligne.

Les cystites médicamenteuses sont fréquemment observées lors des conditionnements de greffe de moelle où le cyclophosphamide est délivré à de hautes doses (13 à 56 p. 100 de cystites hémorragiques selon les séries). L'association avec le busulfan semble en augmenter le risque, de même qu'une irradiation pelvienne antérieure ou une chimiothérapie antérieure par cyclophosphamide à hautes doses.

SYMPTOMATOLOGIE ET DIAGNOSTIC

Les cystites chimiques ont une symptomatologie clinique identique aux cystites induites par un autre agent causal, mais peuvent avoir une évolution redoutable.

Les signes cliniques initiaux sont les cystalgies, une pesanteur sus-pubienne, une hématurie, une dysurie, une polyurie. Les hématuries peuvent devenir particulièrement importantes chez les sujets thrombopéniques et nécessiter des interventions chirurgicales de décaillotage afin de faciliter l'hémostase locale.

Outre la recherche d'infection bactérienne qui doit toujours être pratiquée, une infection virale (polyoma ou BK virus, papovavirus ou CMV) peut être en cause et doit être éliminée avant de retenir le diagnostic de cystite médicamenteuse.

Dans les cas les plus sévères, l'hématurie peut devenir un problème majeur pouvant faire proposer une cystectomie d'hémostase. L'évolution vers la fibrose vésicale peut aussi poser des problèmes thérapeutiques nécessitant la collaboration de chirurgiens urologues.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Hyperhydratation

En cas de prescription de hautes doses de cyclophosphamide (60 mg/kg) ou d'ifosfamide (> 5 g/m^2), une hyperhydratation (3 l/m^2) entraînant une hyperdiurèse est délivrée aux patients afin de minimiser la toxicité des métabolites présents dans l'urine.

Mesna (Uromitexan®)

Il possède un groupement sulfhydryl capable de complexer l'acroléine dans les urines le rendant ainsi non toxique, et, par conséquent, il entraîne une protection des voies urinaires. Classiquement, la demi-vie du mesna est courte (15 minutes). Son métabolite, le dimesna, ayant les mêmes propriétés uro-protectrices, a une demi-vie d'élimination plasmatique de 90 minutes. Le mode de prescription du mesna est variable (perfusion continue ou injection en bolus).

Certaines règles de base doivent être respectées :

— le mesna doit être présent dans les urines pendant toute la période où des métabolites toxiques y sont trouvés ;

— les apports en mesna doivent être poursuivis 12 heures après la perfusion de cyclophosphamide, vu sa demi-vie ;

— en perfusion courte, une dose doit être délivrée toutes les 4 ou 6 heures.

Le mesna peut être, par exemple, prescrit à une dose de 20 p. 100 de la dose de cyclophosphamide (mg/mg) 30 minutes avant l'injection de cyclophosphamide, puis 4 heures et 8 heures après. La dose de 60 p. 100 (3 fois 20 p. 100 de la dose totale de cyclophosphamide) a été rapportée comme efficace chez l'enfant. En cas de risque élevé (conditionnement de greffe de moelle), une dose totale de 120 p. 100 (3 fois 40 p. 100 de la dose totale de cyclophosphamide) doit être préférée chez l'adulte. L'intérêt du mesna semble aussi exister comme protecteur contre les effets carcinogéniques des métabolites des oxazaphosphorines (diminution du risque de carcinome des voies urinaires dans un modèle de rat).

Traitement curatif

Il repose essentiellement sur une bonne hydratation du patient. En cas de caillotage important, un avis urologique doit être demandé pour évaluer l'intérêt d'un décaillotage chirurgical si les constantes hématologiques du patient le permettent.

COMPLICATIONS RÉNALES

En dehors des insuffisances rénales imputables à l'effet de la chimiothérapie sur la prolifération maligne traitées dans un autre chapitre (syndrome de lyse tumorale, néphropathie uratique), le patient traité par chimiothérapie est directement exposé à la toxicité rénale de certains médicaments anticancéreux.

Les complications rénales des médicaments anticancéreux sont dues à deux mécanismes : les troubles hydro-électrolytiques et les tubulopathies.

TROUBLES HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

Ils sont essentiellement caractérisés par des syndromes inappropriés de sécrétion de l'hormone antidiurétique (SIADH) que l'on observe avec le cyclophosphamide à hautes doses, la vincristine, plus rarement avec le cisplatine et la vinblastine. Les SIADH induits par les médicaments anticancéreux doivent être traités de la même façon que les autres SIADH. Ces SIADH sont, en règle générale, rapidement réversibles et peuvent être associés à des troubles neurologiques, en particulier pour la vincristine.

Les hypomagnésémies s'observent essentiellement lors des traitements par cisplatine ou analogues, ou par l'ifosfamide.

TUBULOPATHIES

Fréquence et physiopathologie

Trois agents anticancéreux sont responsables de tubulopathies graves : les dérivés des sels de platine (au tout premier plan le cisplatine), l'ifosfamide et le méthotrexate à haute dose.

Le cisplatine entraîne une tubulopathie systématiquement observée en l'absence d'hyperhydratation pour des doses supérieures à 20 mg/m^2. Cette tubulopathie est due à la toxicité directe du cisplatine sur les cellules tubulaires. Elle est classiquement en partie réversible en 3 semaines. Il existe aussi une toxicité cumulative pouvant entraîner des insuffisances rénales chroniques imposant la dialyse. Ces insuffisances rénales chroniques sont rarement observées avant des doses totales de 700 mg/m^2. Au-delà, la fonction rénale doit être évaluée (clairance à l'EDTA) avant la prescription de cisplatine. Le carboplatine, analogue beaucoup moins néphrotoxique que le cisplatine, expose aussi au risque de tubulopathie

chez les patients ayant une fonction rénale anormale avant chimiothérapie. La formule de Calvert permet d'adapter au mieux la dose de carboplatine à la fonction rénale des patients.

Formule de Calvert :
Dose de carboplatine à administrer = AUC × (GFR + 25)
GFR = clairance de la créatinine
AUC = 6 à 8 chez les patients traités en première ligne et en monothérapie
AUC = 4 à 6 chez les autres patients

L'ifosfamide expose aussi au risque de tubulopathie ayant les mêmes caractéristiques que celles observées avec les sels de platine. Le risque est d'autant plus élevé que la dose unitaire est élevée, ayant fait préférer le fractionnement sur plusieurs jours de l'ifosfamide dans la plupart des protocoles chimiothérapiques où il est délivré à des doses supérieures à 2 g/m^2. Cette tubulopathie due à une nécrose tubulaire peut avoir une évolution chronique et gêner le traitement chimiothérapique des patients.

Le méthotrexate peut provoquer une tubulopathie au cours de chimiothérapie utilisant le méthotrexate à hautes doses (> 200 mg/m^2). Cette complication est particulièrement dangereuse vu l'élimination rénale de celui-ci. Lors d'une tubulopathie au méthotrexate, le médicament n'étant plus éliminé, les autres tissus à renouvellement rapide sont exposés à des doses cytotoxiques de méthotrexate, une toxicité extrarénale (hématologique, muqueuse, cutanée) en découle. Le méthotrexate n'étant pas épurable par les techniques classiques de dialyse, les surdosages ou les accidents liés à une mauvaise élimination du médicament doivent être évités. Cette tubulopathie est due à la précipitation intratubulaire du méthotrexate. Cette situation est observée lorsque le pH intratubulaire est acide (pH < 7).

Ces surdosages peuvent être dus à une mauvaise liaison du médicament à l'albumine (hypo-albuminémie, ou défixation du méthotrexate par certains médicaments associés devant être formellement proscrits comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] et l'aspirine). Il a été montré que le risque de toxicité rénale comme extrarénale est contrôlé quand les taux sériques de méthotrexate sont inférieurs à 10^{-7} molaire, 48 heures après l'administration du méthotrexate.

Traitement préventif

Le cisplatine aux doses actuellement classiques (80 à 100 mg/m^2) induit une tubulopathie grave dans tous les cas s'il n'est pas associé

à une hyperhydratation (permettant une diurèse horaire de 100 ml au minimum) lors de sa prescription. Cette hydratation doit être riche en chlore (sérum salé physiologique) et débuter 4 heures avant la perfusion de cisplatine et au moins 10 heures après la fin. La perfusion de cisplatine doit être lente (3 heures minimum). Avec ces mesures simples, l'insuffisance rénale aiguë peut être évitée.

En ce qui concerne **l'ifosfamide**, une hyperhydratation du même type que celle proposée pour le cyclophosphamide à hautes doses (*voir* p. 461) ainsi que l'utilisation de mesna doivent systématiquement être associées pour des doses supérieures à 2 g/m^2.

La prescription de **méthotrexate** à hautes doses doit s'accompagner d'un certain nombre de règles :

— vérifier que la fonction rénale du patient est normale, c'est-à-dire que la clairance de la créatinine soit supérieure à 80 ml/min. Si la clairance est inférieure à 80 ml/min, discuter du traitement au cas par cas ;

— proscrire tout médicament pouvant interférer avec la liaison du méthotrexate à l'albumine (AINS, aspirine essentiellement) ;

— contrôler le taux d'albumine des patients devant être traités par méthotrexate. Corriger une hypo-albuminémie (< 5 g/l) ;

— maintenir une diurèse alcaline (pH 7 et 100 ml/h de diurèse) avant le début de l'administration et jusqu'à obtention d'un taux sérique de 10^{-7} molaire de méthotrexate, ce qui impose un dosage de méthotrexatémie au moins toutes les 24 heures pendant cette période. Cette alcalinisation doit être particulièrement rigoureuse pendant les 18 premières heures (pH urinaire à chaque miction), période pendant laquelle 80 p. 100 du méthotrexate est théoriquement éliminé ;

— délivrer de l'acide folinique « antidote » permettant aux cellules normales une synthèse normale des nucléotides. L'acide folinique est classiquement introduit 20 à 24 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate. L'acide folinique (25 mg/m^2) est délivré toutes les 6 heures jusqu'à obtention d'un taux sérique de méthotrexate de 10^{-7} molaire (de préférence par voie intraveineuse dans les 48 premières heures). Si ce taux n'est pas obtenu 48 heures après l'administration du méthotrexate, le patient est alors exposé au risque de toxicité systémique du méthotrexate. Des doses maximales d'acide folinique de 200 mg/m^2 toutes les 4 heures peuvent être pratiquées en cas de surdosage grave. Cette situation doit faire surveiller attentivement le patient durant les semaines qui ont suivi la chimiothérapie, le risque de neutropénie et de mucites graves étant élevé. Si une insuffisance rénale survient, un avis néphrologique est nécessaire vu les risques liés à un surdosage massif en méthotrexate.

COMPLICATIONS CARDIAQUES

Les complications cardiaques de la chimiothérapie ont été largement étudiées pour les anthracyclines du fait de leur risque vital. D'autres agents anticancéreux peuvent aussi être responsables de cardiotoxicité, mais la gravité et la fréquence de ces accidents sont plus rares.

ANTHRACYCLINES

La majorité des études ont été faites avec deux anthracyclines – la doxorubicine et la daunorubicine – du fait de leur utilisation fréquente depuis plus de 20 ans. Deux types de cardiotoxicité doivent être distingués, l'une aiguë, classiquement bénigne et l'autre cumulative, dose-dépendante, pouvant avoir un pronostic sombre.

Toxicité aiguë

Elle est caractérisée essentiellement par des troubles variables électrocardiographiques (troubles du rythme auriculaires ou ventriculaires, déviation axiale, diminution du voltage du QRS), mais des insuffisances cardiaques transitoires, voire d'exceptionnels troubles du rythme mortels ont été rapportés. La toxicité aiguë liée aux anthracyclines est marquée par sa bénignité habituelle, son caractère transitoire et ne doit pas faire interrompre un traitement par cette classe de médicament si son utilisation est justifiée sur le plan carcinologique.

Toxicité retardée

Elle est caractérisée essentiellement par l'apparition plus ou moins brutale d'une insuffisance cardiaque globale, les signes gauches étant au premier plan. L'évolution de cette cardiomyopathie est fatale dans 30 à 60 p. 100 des cas. L'évolution peut être favorable sous traitement classique proposé pour toute cardiomyopathie, mais est difficilement prévisible. Cette toxicité, dose-dépendante, peut apparaître immédiatement après la dernière dose d'anthracycline jusqu'à plusieurs années après la chimiothérapie (jusqu'à 20 ans après le traitement). La dose totale cumulative de médicament reçue par le patient représente le facteur essentiel de survenue de cette complication. Pour la doxorubicine,

le risque est de 0,3 p. 100 pour une dose totale de 500 mg/m^2 alors qu'il est de 10 à 20 p. 100 pour une dose de 500 à 600 mg/m^2 et de 30 à 50 p. 100 au-delà de 600 mg/m^2.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés :

— l'âge < 1 an et > 70 ans ;

— la radiothérapie médiastinale surtout quand elle est récente ;

— l'association à d'autres médicaments anticancéreux cardiotoxiques ;

— une atteinte myocardique antérieure quelle qu'en soit l'origine.

Il n'y a pas actuellement de traitement préventif qui ait clairement prouvé son efficacité en ce qui concerne la toxicité retardée.

Comme pour la doxorubicine, des doses totales seuil ont été identifiées pour les autres anthracyclines (ou substances apparentées). Il est recommandé des doses maximales de 600 à 650 mg/m^2 pour la daunorubicine, de 75 mg/m^2 pour l'idarubicine, de 140 mg/m^2 pour la mitoxantrone. L'épirubicine semble moins cardiotoxique que la doxorubicine, la dose totale cumulée seuil est de 1 000 à 1 200 mg/m^2.

Il n'y a pas de contre-indication pour les anthracyclines, hormis un infarctus du myocarde de moins de 3 mois ou une cardiomyopathie décompensée. La surveillance doit être clinique, voire électrocardiographique, avant chaque cycle de chimiothérapie contenant une anthracycline. Pour la doxorubicine, il est actuellement conseillé de suivre les patients à chaque cycle par échocardiographie ou par scintigraphie (fraction d'éjection ventriculaire) lorsque la dose totale atteint 450 mg/m^2 chez les patients sans facteur de risque, et 300 mg/m^2 chez les enfants et les patients ayant des facteurs de risque associés. Il n'y a pas d'indication à pratiquer des biopsies myocardiques en routine dans le cadre de la surveillance d'un traitement par anthracycline.

AUTRES PRODUITS CARDIOTOXIQUES

Cyclophosphamide

Des cas de pancardite ont été rapportés avec de hautes doses de cyclophosphamide (120 à 240 mg/kg). Ils sont caractérisés par une décompensation cardiaque globale apparaissant 7 à 9 jours après le traitement et s'améliorant classiquement en 3 semaines. Néanmoins, des cas d'évolution fatale ont été rapportés. Les facteurs de risque actuellement identifiés sont l'existence d'un traitement antérieur par anthracycline ainsi qu'une fraction d'éjection ventriculaire isotopique inférieure à 50 p. 100 avant cyclophosphamide.

Amsacrine

Des troubles du rythme ventriculaires peuvent survenir en cours d'administration. Ceux-ci sont favorisés par des troubles hydroélectrolytiques associés qui doivent être corrigés avant l'administration de l'amsacrine (hypokaliémie et hypomagnésémie). Une dose totale de 1 000 mg/m^2 semble ne pas devoir être dépassée.

Vincristine et vinblastine

De rares cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés lors de l'utilisation de ces médicaments.

Interféron

Dès les études de phase I et II, des cas de troubles du rythme, de la conduction, voire des accidents ischémiques ont été rapportés. Deux types de cardiomyopathies ont été décrits : des cardiomyopathies ischémiques avec infarctus du myocarde survenant essentiellement chez des patients ayant des antécédents coronariens, et des myocardiopathies sans atteinte coronarienne avec fibrose inflammatoire du myocarde pouvant régresser à l'arrêt du traitement. La fréquence des toxicités cardiaques imputables à l'interféron semble être de 5 à 12 p. 100. Il n'a pas été identifié de lien entre la dose d'interféron reçue et le risque de survenue d'une complication cardiaque. En ce qui concerne les complications ischémiques, des antécédents ischémiques doivent faire déconseiller l'utilisation de l'interféron.

COMPLICATIONS HÉPATIQUES

Chez le patient ayant une hémopathie maligne, les causes d'altération du bilan hépatique sont nombreuses ; la responsabilité d'un médicament anticancéreux étant difficile à affirmer d'emblée, les autres causes essentielles doivent être recherchées.

• Localisation tumorale intrahépatique ou compression des voies biliaires par une formation tumorale.

- Infections virales, bactériennes ou mycotiques.
- Choc, transfusion.
- Réaction du greffe contre l'hôte chez l'allogreffé.
- Toxicité médicamenteuse (médicament anticancéreux ou autre).

Peu de produits antitumoraux ont une toxicité hépatique démontrée, les atteintes hépatiques étant variables en fonction du médicament anticancéreux utilisé.

PAR ATTEINTE HÉPATOCYTAIRE

Les hépatites médicamenteuses ont été observées et sont caractérisées par l'amélioration des lésions après l'arrêt du médicament. Les substances les plus fréquemment responsables de cytolyses sont le 6-mercaptopurine, la cytarabine, la carmustine et l'interféron. Le méthotrexate peut induire, aux doses conventionnelles comme lors des hautes doses, une cytolyse modérée n'imposant pas l'arrêt du médicament.

Des fibroses hépatiques, **voire de réelles cirrhoses**, sont observées chez les patients traités par le méthotrexate de façon prolongée (essentiellement pour des affections non malignes). Cette hépatotoxicité croît avec le temps et la dose totale. Lorsqu'elle est présente, la fibrose peut régresser à l'arrêt du traitement. De rares cas d'hépatocarcinomes ont été rapportés.

Une stéatose et une inhibition de la synthèse hépatique de nombreuses protéines dont plusieurs impliquées dans la coagulation peuvent survenir suite à un traitement par asparaginase.

L'inhibition de la synthèse du fibrinogène est au premier plan, mais d'autres facteurs impliqués dans la coagulation sont touchés (prothrombine, protéine C, protéine S, antithrombine III, plasminogène, facteurs V, VII et X). Cette inhibition de la synthèse de ces facteurs est essentiellement responsable de complications thrombotiques des gros vaisseaux plutôt que de complications hémorragiques. La raison serait l'inhibition préalable des facteurs anticoagulants par rapport aux facteurs procoagulants, bien que la preuve n'en soit pas faite. Cette complication redoutable impose de ne pas administrer l'asparaginase sans bilan d'hémostase simple comportant le dosage du fibrinogène. Un taux sérique de fibrinogène inférieur à 0,8 g/l interdit l'administration d'asparaginase et doit faire proposer une substitution par fibrinogène (2 g), plasma viro-inactivé ou antithrombine III selon les auteurs afin de diminuer le risque de thrombose. L'objectif de la perfusion de fibrinogène et de plasma viro-inactivé est d'obtenir un taux de fibrinogène de plus de 0,8 g/l pour pouvoir reprendre les injections d'asparaginase. Le risque éventuel de complication thrombotique associée à l'existence d'une mutation du facteur V (RPCA) est actuellement en cours d'étude.

PAR ATTEINTE VASCULAIRE

Les lésions vasculaires induites par la chimiothérapie peuvent être responsables de tableaux variés.

Des thromboses des veines sus-hépatiques ont été rapportées après polychimiothérapie associant doxorubicine, poisons du fuseau ou antimitotiques (vincristine, vinblastine) et dacarbazine.

La maladie veino-occlusive hépatique (*voir* p. 551) est une complication classique des chimiothérapies à hautes doses délivrées lors des conditionnements de greffe de moelle et sera détaillée dans un autre chapitre. Citons le cyclophosphamide, le busulfan et la carmustine, produits pouvant donner cette complication quand ils sont utilisés à hautes doses dans les conditionnements. À doses conventionnelles, le 6-mercaptopurine de même que la dacarbazine sont responsables de façon sporadique de véritables maladies veino-occlusives chez certains patients sans que l'on sache la raison pour laquelle cette complication est survenue.

COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Les complications observées avec certains médicaments anticancéreux peuvent être regroupées, comme toutes les neuropathies, en neuropathies périphériques et centrales.

NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

Les polynévrites sont les plus fréquentes et sont observées avec les antimitotiques et les dérivés des sels de platine.

Antimitotiques (ou poisons du fuseau)

La vincristine est le plus neurotoxique des antimitotiques. L'atteinte est axonale, et est due à la dépolymérisation des neurofibrilles, bloquant ainsi le flux axonal. Des antécédents de neuropathies périphériques sont des éléments favorisants.

La symptomatologie clinique est essentiellement sensitive. Des paresthésies distales sont observées chez 45 à 55 p. 100 des patients. Une abolition des réflexes ostéotendineux est fréquemment observée (60 p. 100

des patients). Les déficits moteurs sont réversibles. Les atteintes des nerfs crâniens sont beaucoup plus rares. Les atteintes neurovégétatives sont en revanche fréquentes, en particulier chez les sujets âgés et les enfants, pouvant réaliser un tableau d'iléus paralytique. Une rétention d'urine et une hypotension orthostatique sont beaucoup plus rares.

On peut distinguer les complications neurologiques aiguës (troubles du transit, douleurs maxillaires) et la neuropathie périphérique d'apparition progressive qui doit être recherchée avant chaque cure. Des signes cliniques moteurs (force musculaire de la pince) doivent être recherchés avant chaque administration de la vincristine. Leur présence doit faire proscrire la cure.

La récupération neurologique peut être très lente et incomplète. Une neuropathie gênant la vie courante doit faire l'objet d'une consultation en milieu spécialisé afin d'évaluer précisément le risque à poursuivre la vincristine. Une alternative thérapeutique (utilisation d'un médicament anticancéreux non neurotoxique) doit être discutée.

Les autres antimitotiques – vindésine et surtout **vinblastine –** ont une neurotoxicité beaucoup moins importante que la vincristine. Des paresthésies sont observées dans 5 p. 100 des cas avec la vinblastine.

Autres médicaments anticancéreux

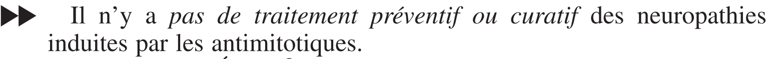
La procarbazine peut aussi induire des neuropathies périphériques.

Le cisplatine est responsable de neuropathie périphérique dans moins de 5 p. 100 des cas. L'atteinte histologique peut être variable (axonale ou démyélinisation). Cette neuropathie n'est classiquement observée qu'après des doses élevées, mais peut apparaître dès 200 mg/m^2. La sensibilité profonde peut être atteinte. Le même type de toxicité est observé avec le carboplatine. La régression après l'arrêt du médicament est la règle.

Les atteintes cochléaires sont fréquemment observées après administration de cisplatine. Elles sont caractérisées par l'apparition de bourdonnements d'oreille et d'hypoacousie. Cette toxicité est elle aussi dose-dépendante.

Des atteintes visuelles ont aussi été rapportées avec le cisplatine et la vincristine (œdème papillaire réversible, névrite optique rétrobulbaire, cécité corticale et hémianopsie latérale homonyme).

Traitement



Il n'y a *pas de traitement préventif ou curatif* des neuropathies induites par les antimitotiques.

L'amifostine (Éthyol®), thiol, a montré une activité préventive dans les neuropathies induites par le cisplatine et peut être associé au cis-

platine chez des patients présentant un haut risque de développer cette complication.

Le thalidomide et le bortézomib utilisés surtout dans le traitement du myélome ont une toxicité neurologique périphérique cumulative qui représente un facteur limitant dans leur utilisation au long cours (*voir* p. 427-430).

ATTEINTES CENTRALES

Fréquence, présentation clinique, facteurs de risque

Les myélopathies sont exceptionnellement observées après injection intrathécale de méthotrexate. Le tableau clinique est marqué par l'apparition d'une paraplégie flasque dans les minutes ou les jours suivant l'injection. L'extension peut être plus importante et entraîner une quadriplégie, voire le décès par troubles cardiovasculaires. L'administration répétée hebdomadaire semble jouer un rôle important dans la genèse de cette complication. Elles sont classiquement réversibles plus ou moins rapidement (de quelques minutes à plusieurs mois).

Des syndromes cérébelleux peuvent être observés après de fortes doses de cytarabine. Leur évolution est variable. Dans 15 p. 100 des cas, cette toxicité apparaît précocement 5 à 7 jours après la première dose et s'aggrave en 2 jours.

Des encéphalopathies sont observées après administration d'asparaginase, de fortes doses de méthotrexate ou d'interféron ainsi qu'avec la procarbazine.

Des anomalies variables des fonctions supérieures pouvant aller jusqu'à des troubles graves de l'humeur (suicides) ont été observées lors de traitements par interféron. Il a aussi été rapporté des syndromes frontaux et pseudo-parkinsoniens. Des troubles mineurs de l'humeur doivent être recherchés à l'interrogatoire des patients traités par interféron vu le risque vital qu'ils peuvent représenter.

La fludarabine a montré une toxicité neurologique particulièrement sévère lors des études initiales pratiquées chez des patients présentant des hémopathies malignes. Une symptomatologie riche a été décrite lors des toxicités neurologiques centrales observées (anomalies variables des fonctions supérieures, photophobie, amaurose, paralysie flasque ou spasmodique, quadriparésie, crises convulsives ou coma). La toxicité neurologique centrale a été rapportée à des doses élevées (90 mg/m^2 délivrés en 5 à 7 jours). Chez les patients avec une fonction rénale altérée, les doses classiques doivent être diminuées vu l'élimination rénale du médicament afin d'éviter la toxicité neurologique. Le même type de neurotoxicité a été observé avec les autres analogues

des purines, et en particulier avec la cladribine à hautes doses. La cladribine ayant aussi une élimination rénale, les mêmes règles de prudence en ce qui concerne les doses totales délivrées lors d'un cycle chez les patients insuffisants rénaux doivent être observées.

La leucoencéphalopathie liée au méthotrexate est essentiellement observée lors de l'association avec la radiothérapie. Chez l'enfant, elle peut n'être caractérisée que par une somnolence et un retard scolaire. Le tableau clinique peut donc être fruste ; dans d'autre cas, un syndrome démentiel, une comitialité, voire un coma peuvent être observés. Le scanner cérébral montre une hypodensité de la substance blanche, un élargissement des sillons corticaux, voire des calcifications cérébrales. L'association radiothérapie, méthotrexate intraveineux à haute dose et méthotrexate intrathécal semble être la plus neurotoxique.

Des crises comitiales ont été rapportées avec d'autres médicaments anticancéreux comme le busulfan et la vincristine. Lors des conditionnements de greffe de moelle, l'utilisation du misulban à haute dose doit être associée à la prescription d'un anticonvulsivant (Rivotril®).

Traitement

▶▶ Il n'y a *pas réellement de traitement des complications neurologiques centrales* de la chimiothérapie. La prévention (vérification de la fonction rénale lors de la prescription des analogues des purines) de cette complication grave doit donc être au premier plan. La corticothérapie en cas de myélopathie après injection intrathécale de méthotrexate peut être proposée sans que l'on ait la preuve de son efficacité.

COMPLICATIONS PULMONAIRES

MÉDICAMENTS RESPONSABLES, PRÉSENTATION CLINIQUE, FACTEURS FAVORISANTS

Les atteintes pulmonaires chez le patient traité par chimiothérapie pour une hémopathie maligne ont des étiologies très variées. Parmi celles-ci, de nombreux médicaments anticancéreux peuvent être responsables de pneumopathies iatrogènes (tableau 7-V).

La symptomatologie clinique des pneumopathies induites par les médicaments anticancéreux est essentiellement marquée par une

Tableau 7-V **Principaux médicaments anticancéreux utilisés en hématologie et responsables de toxicité pulmonaire.**

Agents alkylants	Antimétabolites
Busulfan* Cyclophosphamide* Chlorambucil* Melphalan*	Méthotrexate** Cytarabine***
Nitroso-urées	**Autres**
Carmustine* Lomustine (CCNU)* Méthyl-CCNU*	Procarbazine** Téniposide (VM26)*** Bléomycine*, **

* Toxicité de type fibrose pulmonaire.
** Toxicité de type hypersensibilité, sensible aux corticoïdes.
*** Œdème pulmonaire.

dyspnée. Le délai d'apparition peut être très court, quelques heures à quelques jours en cas de pneumopathie d'hypersensibilité. Ces pneumopathies sont observées avec la bléomycine et le méthotrexate. Un syndrome fébrile peut être présent. Les hémoptysies ne sont pas classiques et doivent faire rechercher une pathologie associée. L'auscultation pulmonaire est pauvre, des râles en fin d'expiration peuvent être notés.

La radiographie thoracique montre des images réticulonodulaires le plus souvent localisées aux bases. Les pneumopathies d'hypersensibilité peuvent donner des images alvéolaires associées à des épanchements pleuraux.

Le scanner thoracique avec fenêtres parenchymateuses a une meilleure sensibilité que les techniques radiologiques conventionnelles. La biopsie pulmonaire est le plus souvent nécessaire pour affirmer le diagnostic.

Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés en ce qui concerne la toxicité pulmonaire de certains médicaments :

— pour la bléomycine, ce sont l'âge, l'association avec la radiothérapie, une dose cumulative de 400 mg, l'oxygénothérapie ;

— pour les nitroso-urées, ce sont le jeune âge, l'existence de pathologie pulmonaire antérieure, le tabagisme et une dose cumulative supérieure à 500 mg ;

— pour le busulfan, l'association avec d'autres alkylants et/ou la radiothérapie majore le risque de toxicité pulmonaire.

Traitement

▶ Le traitement de ces pneumopathies n'est pas bien codifié. **L'arrêt du médicament responsable doit être la règle**. L'utilisation de la corticothérapie (1 mg/kg) a prouvé son intérêt dans les pneumopathies d'hypersensibilité. Dans les autres types d'atteinte pulmonaire, son utilité est moins claire.

TUMEURS SECONDAIRES APRÈS CHIMIOTHÉRAPIE ET/OU RADIOTHÉRAPIE POUR HÉMOPATHIE MALIGNE

Les tumeurs secondaires observées après chimiothérapie ou radiothérapie sont dépendantes du type de traitement reçu par le patient et probablement d'une susceptibilité individuelle particulière.

RADIOTHÉRAPIE

En ce qui concerne la radiothérapie, le suivi prolongé des individus irradiés lors de l'explosion de bombes atomiques a permis de montrer que les radiations ionisantes entraînaient l'apparition des tumeurs malignes. La fréquence de ces tumeurs malignes était d'autant plus importante que la dose de radiations ionisantes était élevée (doses reçues de 0 à 5 Gy). De nombreuses tumeurs solides ont été observées (pulmonaires, mammaires, digestives, urothéliales) ainsi que des leucémies et des myélomes multiples. Le risque de leucémie était le plus élevé 5 à 10 ans après l'exposition et diminuait ensuite de 10,7 p. 100 par an. Les autres tumeurs observées ont vu leur fréquence augmenter de façon linéaire avec le temps.

▶▶ Lors des radiothérapies locorégionales thérapeutiques, la même corrélation avec la dose reçue a été observée. Vu les faibles variations de doses thérapeutiques en fonction des différentes indications (environ 40 Gy) ce phénomène est surtout établi sur la constatation d'une probabilité plus élevée d'observer une tumeur secondaire dans le territoire irradié qu'en bordure de champ et qu'à distance.

CHIMIOTHÉRAPIE

Les leucémies secondaires et les myélodysplasies sont au premier plan.

Leur apparition était auparavant liée exclusivement à l'utilisation des agents alkylants et des nitroso-urées. Tous les agents alkylants n'ont pas le même pouvoir leucémogène. Il a été montré dans une étude portant sur des patientes traitées pour des cancers de l'ovaire que le cyclophosphamide avait un pouvoir leucémogène inférieur au melphalan ou au chlorambucil. Le risque augmente avec la dose reçue. Ces leucémies sont, pour la très grande majorité, des leucémies aiguës myéloblastiques et apparaissent 2 à 10 ans après le traitement (avec un pic de fréquence à 5 ans). Ces leucémies ont fréquemment des anomalies cytogénétiques avec perte de matériel des chromosomes 5 et/ou 7. Leur pronostic sous traitement chimiothérapique est particulièrement mauvais.

Des leucémies imputables à l'utilisation des inhibiteurs des topoisomérases II sont également observées depuis que les indications de ces médicaments anticancéreux se sont étendues (étoposide, anthracyclines plus rarement). Ces leucémies, pour la plupart monoblastiques, apparaissent rapidement après traitement (1 à 2 ans) et ne sont pas précédées de syndromes myélodysplasiques. Elles ont pour caractéristique une anomalie chromosomique impliquant la région 11q13. Il n'y a pas de perte de matériel chromosomique, mais une translocation réciproque impliquant le gène MLL situé sur le chromosome 11 (en q13) avec différents chromosomes partenaires. Leur pronostic sous chimiothérapie semble meilleur que celui des leucémies induites par les alkylants.

Les médicaments anticancéreux semblent ne pas induire de tumeurs solides, à l'exception des carcinomes vésicaux observés après traitement prolongé par le cyclophosphamide à faible dose. Le risque de développer une tumeur urothéliale après un traitement par cyclophosphamide à la dose de 100 mg/j pendant 2 à 4 ans est de 3,8 p. 100 à 8 ans et de 10,7 p. 100 à 12 ans. Des sarcomes ostéogènes ont été observés après traitement par alkylants. Le faible nombre d'observations de tumeurs solides chimio-induites peut aussi être lié au fait que ces tumeurs apparaissent plus tard que les leucémies.

UN EXEMPLE : LA MALADIE DE HODGKIN

Les leucémies aiguës myéloblastiques observées après traitement pour maladie de Hodgkin semblent essentiellement liées à l'utilisation des médicaments alkylants, et plus particulièrement aux associations méchlorétamine-procarbazine ou cyclophosphamide-procarbazine. Avec de telles associations, le risque de leucémie secondaire est évalué à 3,6 p. 100, en sachant qu'il n'y a pratiquement pas de cas apparaissant

plus de 9 ans après la fin du traitement. L'utilisation combinée de la radiothérapie ne semble pas modifier significativement l'incidence des leucémies induites par les alkylants. Cela peut être expliqué par le très fort pouvoir leucémogène des associations de type MOPP par rapport à la radiothérapie. En revanche, la splénectomie augmente par deux le risque de leucémie secondaire des patients traités par chimiothérapie.

Deux grands types de tumeurs solides ont été observés dans cette population particulière de patients. Pour ces deux grands types de tumeurs solides, leur fréquence augmente progressivement avec le temps.

• *Les tumeurs apparaissant dans les territoires irradiés* (en premier par la fréquence des cancers pulmonaires trouvés uniquement chez des patients fumeurs, cancers de l'estomac, sarcomes des parties molles et ostéosarcomes) semblent être directement en relation avec le traitement, alors que d'autres types de tumeurs malignes comme les mélanomes malins et les lymphomes malins non hodgkiniens pourraient être liés à des anomalies du système immunitaire dont seraient porteurs les patients atteints de la maladie de Hodgkin.

Deux autres localisations tumorales sont à citer.

• *Les tumeurs thyroïdiennes* observées particulièrement chez les enfants et *les cancers du sein* survenant tardivement (après 15 ans en moyenne) chez des femmes de moins de 30 ans et traitées par radiothérapie médiastinale.

L'apparition tardive de ces tumeurs secondaires (imputables aux traitements ou au terrain) impose une surveillance chez les patients ayant présenté une maladie de Hodgkin. Il est raisonnable de proposer aux patients de ne pas fumer vu le risque de tumeurs bronchopulmonaires, et aux femmes d'avoir un suivi sénologique régulier avec mammographies systématiques surtout à distance du traitement (10 ou 15 ans). Les patients présentant des nævus doivent être suivis en milieu spécialisé.

TOXICITÉ GONADIQUE DES CHIMIOTHÉRAPIES

PHYSIOPATHOLOGIE, TOXICITÉ RELATIVE DES DIFFÉRENTS AGENTS ANTICANCÉREUX

De nombreux médicaments anticancéreux altèrent profondément et durablement les fonctions gonadiques. La liste de ces médicaments

est donnée dans le tableau 7-VI. Les altérations peuvent porter sur la production des cellules germinales ainsi que sur la fonction endocrinienne.

Globalement, la toxicité gonadique induite par la chimiothérapie ou la radiothérapie touche en premier les cellules germinales productrices de spermatozoïdes ou les ovocytes.

Les répercussions de cette toxicité dépendent du stock cellulaire germinal en début de traitement, surtout chez la femme, et de la dose de chimiothérapie délivrée. Par exemple, la toxicité gonadique est moins irréversible chez les patients jeunes ou prépubères. De la même façon, chez la femme, le stock d'ovocytes en début de traitement semble directement corrélé au risque d'aménorrhée post-chimiothérapique. Les patientes retrouvant une activité génitale normale auront pour les mêmes raisons une ménopause plus précoce.

Tableau 7-VI **Toxicité gonadique des principaux médicaments anticancéreux utilisés en hématologie.**

Atteinte	Testiculaire	Ovarienne
Définitive	Chlorambucil Cyclophosphamide Moutardes azotées Busulfan Procarbazine Nitroso-urées	Cyclophosphamide Moutardes azotées Busulfan
Probable	Doxorubicine Vinblastine Cytarabine Cisplatine	
Peu probable	Méthotrexate Vincristine 6-Mercaptopurine	Méthotrexate 6-Mercaptopurine
Inconnue	Bléomycine	Doxorubicine Vinca-alcaloïdes Cytarabine Cisplatine Bléomycine Nitroso-urées

Ces anomalies dépendent de plusieurs facteurs : le type d'agent anticancéreux et sa dose totale délivrée, l'âge et le statut pubertaire du patient.

Par exemple, une azoospermie est observée chez les patients ayant reçu plus de 400 mg de chlorambucil. Une azoospermie est rare chez les patients ayant reçu une dose totale de 6 à 10 g de cyclophosphamide. D'autres médicaments n'ont pas été étudiés en monothérapie de façon aussi précise que ces deux alkylants, mais il semble que la toxicité gonadique de la vinblastine, de la doxorubicine, du cisplatine et de la procarbazine soit plus faible.

Les associations chimiothérapiques ont, selon les médicaments utilisés, des toxicités gonadiques différentes. Dans la maladie de Hodgkin, où cette complication a été largement étudiée, 100 p. 100 des patients traités par l'association MOPP sont azoospermiques et seulement 10 p. 100 de ces patients ont une spermatogenèse après 5 ans. Seulement 35 p. 100 des patients traités par ABVD sont azoospermiques et pratiquement tous ont une reconstitution de leur spermatogenèse à 10 ans. L'utilisation de protocoles alternés (MOP/ABV) donne des résultats intermédiaires. Pour les femmes, l'âge joue un rôle essentiel en ce qui concerne le caractère réversible ou non de la toxicité gonadique. Après MOPP, 5 p. 100 des femmes de moins de 30 ans présentent une aménorrhée alors qu'elles sont 62 p. 100 après 30 ans. De la même façon que pour les hommes, les protocoles alternés sont moins toxiques.

En cas de conditionnement pour greffe de moelle, il existe une différence importante entre les patients traités pour aplasie médullaire idiopathique ne recevant que du cyclophosphamide par rapport à ceux recevant une irradiation corporelle totale. Dans le premier groupe de patients, les fonctions gonadiques sont préservées, alors que c'est très rarement le cas en cas d'irradiation. La toxicité gonadique de l'association busulfan-cyclophosphamide n'est pas précisément connue mais semble inférieure aux conditionnements utilisant l'irradiation. De même, le fractionnement de l'irradiation pourrait en diminuer la toxicité chez la femme.

Une évaluation de la toxicité gonadique peut être aisément faite avec le dosage sérique de FSH. Un taux sérique des FSH supérieur à 5 fois la valeur normale chez l'homme et à 10 fois la valeur normale en période d'activité génitale chez la femme reflète l'existence d'une aplasie germinale (disparition des cellules germinales mais persistance des cellules de Sertoli et de Leydig). Il faut néanmoins rappeler que celle-ci peut être transitoire, comme c'est habituellement le cas chez l'homme exposé à des traitements chimiothérapiques non castrateurs (comme les associations de cisplatine, vinblastine, bléomycine). En effet, avec de telles associations chimiothérapiques, la restauration de la spermatogenèse se produit rarement dans les 2 ans qui suivent la chimiothérapie, mais peut être observée 4 ans après.

TRAITEMENT

▶ Les possibilités thérapeutiques pour pallier cette toxicité sont très limitées.

Chez l'homme, la conservation de sperme reste le seul traitement actuellement disponible et il faut penser à la proposer systématiquement sauf dans les leucémies aiguës. Les échecs ne sont pas rares dans les formes avec altération de l'état général. Des études de castration chimique concomitante à la chimiothérapie (blocage de l'entrée en cycle des cellules germinales) ont montré des résultats intéressants chez l'animal. Des études chez l'homme sont en cours.

Chez la femme, il est possible de conserver des embryons obtenus par fécondation in vitro, mais cette technique n'est envisageable que dans certains cas (couples constitués et stables). De plus, cette technique demande un délai minimum d'un mois. La mise au repos des ovocytes par traitement hormonal a donné des résultats contradictoires et souvent décevants. La cryopréservation du tissu ovarien commence à pouvoir être envisagée. En période de ménopause confirmée, un traitement substitutif doit être proposé aux femmes traitées pour des affections malignes non hormonodépendantes.

POUR EN SAVOIR PLUS

American Society of Clinical Oncology ; Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J Clin Oncol, 2006 ; *24* : 2932-2947.

De vita V, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice in oncology, 2nd edition. Philadelphia, JB Lippincott, 1985, 2 344 pages.

Droz JP, Cvitkovic E, Armand JP, Khoury S. Handbook of chemoterapy in clinical oncology. Paris, FIIS, 1988, 409 pages.

Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 1999 ; *17* : 2971-2994.

Pinedo HM, Longo DL, Chabner BA. Cancer chemotherapy and biological response modifiers, Annual 16. New York, Elsevier, 1995, 686 pages.

Chapitre 8

Effets secondaires de la radiothérapie locale et des irradiations corporelles totales

V. Ribrag

CONDITIONS D'APPARITION

Les effets de la radiothérapie peuvent être schématiquement divisés en deux grands groupes : les effets aigus et les effets tardifs.

Les effets aigus de la radiothérapie sont principalement observés au niveau des tissus sains à renouvellement rapide tels que la peau, les organes pileux, la muqueuse oropharyngée, la muqueuse de l'intestin grêle, du rectum et la muqueuse vaginale. Cette toxicité est due au fait que l'équilibre entre le taux de mort cellulaire et le taux de génération cellulaire est déséquilibré. Une modification de la dose délivrée par unité de temps permet aisément de contrôler cette toxicité (diminution des doses par fraction ou arrêt transitoire des séances).

Les effets tardifs de la radiothérapie représentent l'élément limitant la dose totale qu'il est possible de délivrer au niveau d'un organe. Ces effets tardifs sont essentiellement représentés par les fibroses, les nécroses, les ulcérations et les fistules, la cécité, l'aplasie médullaire et les myélites post-radiques. La raison de l'apparition de ces phénomènes n'est pas clairement identifiée, mais ne semble pas être directement corrélée au taux de renouvellement des tissus impliqués. Ces effets tardifs pourraient être liés à des lésions graves des tissus de soutien et à la vascularisation des différents organes.

INDICATIONS EN HÉMATOLOGIE

• *Dans les pathologies myéloïdes*, la radiothérapie n'a sa place que lors des conditionnements de greffe de moelle (irradiation corporelle totale en dose unique ou fractionnée) ou à titre palliatif (localisation cutanée rebelle par exemple).
• *Dans les pathologies lymphoïdes*, outre les irradiations corporelles totales lors des conditionnements de greffe de moelle, des radiothérapies selon des champs d'irradiation bien définis incluant des territoires ganglionnaires sont largement utilisées, en particulier dans la maladie de Hodgkin, mais aussi dans les lymphomes malins non hodgkiniens.

EFFETS SECONDAIRES DE LA RADIOTHÉRAPIE LOCALE

Ces effets seront donc essentiellement observés au cours des traitements des lymphomes malins. Selon les champs d'irradiation, différentes complications seront observées.

Lors des irradiations de type mantelet utilisées dans la maladie de Hodgkin, les complications aiguës sont essentiellement représentées par les mucites oropharyngées et œsophagiennes. Une irritation bronchique, une péricardite aiguë peuvent être observées et nécessiter l'utilisation de corticoïdes à faibles doses. Un signe de Lhermitte est aussi observé dans 15 p. 100 des cas après irradiation par mantelet. Ces symptômes sont transitoires et disparaîtront sans laisser de séquelles.

▶ Les complications tardives sont plus rares et beaucoup plus graves. Des pneumopathies radiques fibrosantes sont observées lorsque l'on délivre plus de 16,5 Gy dans les champs pulmonaires. Cette complication est de sévérité variable et dépend du volume irradié. Des évolutions fatales ont été rapportées. Des insuffisances cardiaques ont été observées lors d'irradiations selon des techniques actuellement rarement utilisées (par des champs antérieurs délivrant des doses importantes dans le médiastin antérieur). Des péricardites fibrosantes pouvant réaliser des tableaux de péricardites constrictives, voire de tamponades, peuvent nécessiter des interventions chirurgicales ; une toxicité coronarienne tardive augmente le risque de cardiopathie essentiellement ischémique de 3,1 par rapport à la population générale. Ce risque est plus faible si la dose reçue est inférieure à 30 Gy. Une hypothyroïdie est cliniquement observée chez 5 p. 100 des patients traités par mantelet.

Le plus grave accident pouvant survenir lors de l'association d'une radiothérapie médiastinale et ganglionnaire sous-diaphragmatique est la myélite post-radique. Cette complication est due à un chevauchement du champ sus-diaphragmatique et du champ sous-diaphragmatique. Il en découle un surdosage au niveau de la moelle épinière responsable d'une nécrose. Une paraplégie le plus souvent irréversible est alors présente.

À noter l'existence de plexites brachiales beaucoup plus rares.

Beaucoup plus rares également, les complications de la radiothérapie sous-diaphragmatique. Hormis les nausées et les vomissements aigus en cours de radiothérapie, les grêles radiques responsables de malabsorption et d'occlusion sont rarement observés. Les irradiations spléniques sont responsables d'asplénies fonctionnelles, devant faire proposer une vaccination antipneumococcique (*voir* p. 383).

Les complications cérébrales de la radiothérapie sont rarement observées lors des traitements prophylactiques utilisés dans les leucémies aiguës. Il est d'ailleurs difficile de faire la part de la responsabilité de la radiothérapie dans ces complications vu l'association systématique d'un traitement chimiothérapique local ou général.

L'irradiation testiculaire entraîne une azoospermie durable (> 5 ans) dès que la dose reçue est supérieure à 4 Gy. En cas d'irradiation ovarienne, la dose castratrice dépend de l'âge de la patiente. Au-delà de 40 ans, une dose de 6 Gy induit une aménorrhée définitive. Entre 20 et 30 ans, des doses de 20 à 30 Gy peuvent ne pas entraîner d'aménorrhée définitive.

Les irradiations des cartilages de conjugaison chez l'enfant peuvent avoir des répercussions importantes sur la croissance. Des doses de radiothérapie adaptée (< 20 Gy) sont le plus souvent proposées dans les protocoles thérapeutiques strictement surveillés dans lesquels ces patients doivent être inclus.

EFFETS SECONDAIRES DE L'IRRADIATION CORPORELLE TOTALE

Les effets immédiats sont essentiellement marqués par des troubles digestifs (nausées et vomissements) devant être traités de la même façon que ceux induits par la chimiothérapie.

Les complications imputables à ce type d'irradiation sur certains organes sont surtout liées au fait qu'il existe une toxicité additive avec les médicaments anticancéreux utilisés en association dans le conditionnement de greffe. Ont déjà été cités le risque de maladie veino-occlusive (*voir* p. 469) et les risques de pneumopathies (*voir* p. 472) en association avec certains agents anticancéreux. Bien évidemment la dose délivrée lors des irradiations corporelles totales est théoriquement myélo-ablative, ceci n'étant pas une complication réelle mais le but thérapeutique recherché.

INTÉRACTION RADIOTHÉRAPIE-CHIMIOTHÉRAPIE

L'utilisation concomitante de certains agents antitumoraux et de la radiothérapie expose à une toxicité accrue du fait de leurs propriétés

radio-sensibilisantes. Ces associations doivent donc être évitées en dehors d'essais thérapeutiques.

Parmi les agents antitumoraux ne devant pas être délivrés en même temps qu'une radiothérapie, citons :

— l'adriamycine où un délai minimum de 15 jours doit être respecté entre le début d'une irradiation et l'injection du médicament ;

— le méthotrexate où un délai de 10 jours doit être respecté (toxicité essentiellement en cas de traitement du système nerveux central) ;

— la bléomycine où un délai de 15 jours doit être respecté ;

— le cisplatine, qui ne doit pas être délivré en même temps qu'une irradiation du fait de ses propriétés radio-sensibilisantes.

POUR EN SAVOIR PLUS

De Vita V, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice in oncology, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1985, 2 344 pages.

Chapitre 9

Facteurs de croissance et cytokines recombinantes

B. Varet et F. Lefrère

FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUES

Les espoirs mis dans l'obtention de facteurs de croissance hématopoïétiques en thérapeutique ont été couronnés de succès pour deux des trois molécules qui agissent au niveau de la différenciation terminale : l'érythropoïétine (EPO) et le facteur de croissance granulocytaire (G-CSF). Pour la thrombopoïétine, dont le gène a été cloné en dernier, l'utilisation d'une forme modifiée (pégylée) a été à l'origine de l'induction chez certains patients d'anticorps anti-thrombopoïétine responsables de thrombopénies centrales sévères. Une nouvelle classe thérapeutique est en train d'émerger : les molécules qui miment l'action des facteurs de croissance hématopoïétiques sur leurs récepteurs.

Les formes de facteurs de croissance hématopoïétiques commercialisées les premières sont tombées dans le domaine public. Des « génériques » appelés « biosimilaires » sont maintenant disponibles, commercialisés à des coûts inférieurs à ceux des formes originales.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques actifs sur des cellules myéloïdes plus immatures (SCF [*Stem Cell Factors*], GM-CSF [*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*], interleukine 3 [IL-3]) se sont avérés responsables d'effets secondaires importants, directement liés à la capacité de ces molécules recombinantes à induire la différenciation de cellules produisant elles-mêmes des substances à activité pro-inflammatoire ou pyrogène. Par ailleurs, ces facteurs de croissance n'agissent pas suffisamment en amont au niveau des véritables cellules souches, et ne résolvent donc pas le problème des

cytopénies induites par la diminution quantitative des cellules souches que celle-ci résulte de traitements myélotoxiques ou d'autres mécanismes (aplasie médullaire idiopathique).

ÉRYTHROPOÏÉTINES

L'érythropoïétine est la molécule indispensable à la différenciation des érythroblastes et donc à la production des globules rouges. En son absence, aucun érythroblaste ne le différencie, et aucun globule rouge n'est produit.

Historique

Purifiée en 1977 à partir de l'urine de nombreux patients aplasiques, son gène a été cloné à partir de cette molécule purifiée biochimiquement et de la détermination d'une partie de la séquence des acides aminés en 1983. L'autorisation d'utilisation commerciale (AMM) dans l'anémie de l'insuffisance rénale chronique chez le patient dialysé est obtenue en Europe dès 1988. L'évolution des indications est intéressante à rappeler. Initialement limitée à l'insuffisance rénale chronique chez le sujet dialysé par voie intraveineuse (bien que les études de pharmacocinétique aient d'emblée montré un profil plus favorable de la voie sous-cutanée), l'indication a été ensuite étendue à l'anémie de l'insuffisance rénale chronique en prédialyse par voie sous-cutanée. Il s'agissait donc d'indications d'un traitement substitutif pour des anémies dont le mécanisme était quasi exclusivement le défaut de production d'érythropoïétine. L'objectif était de supprimer les besoins transfusionnels. Progressivement, les autorités de santé ont accepté que l'amélioration du taux d'hémoglobine, même en l'absence de besoin transfusionnel, voire la prévention des baisses des taux d'hémoglobine soient considérées comme des cibles thérapeutiques suffisantes et ce, dans des pathologies où l'anémie n'est pas pour l'essentiel due à un défaut de production d'érythropoïétine.

La survenue en 1998, avec une forme particulière de l'érythropoïétine utilisée par voie sous-cutanée (époétine alpha, Eprex®), d'une petite épidémie d'érythroblastopénies liées à l'induction d'anticorps anti-érythropoïétine s'expliquait par des modifications galéniques.

Les érythropoïétines disponibles en thérapeutique actuellement sont soit des érythropoïétines identiques à la molécule naturelle et qui diffèrent entre elles seulement par leur charge en sucre (époétines alpha, bêta et thêta), soit des érythropoïétines modifiées au niveau du gène (darbépoétine) ou pégylées (Mircera®). Des biosimilaires (dénomination utilisée pour les génériques de produits biologiques) commencent à être mis sur le marché.

Indications néphrologiques et hématologiques ; adaptations de doses

Elles s'avèrent un peu différentes selon les molécules qui sont données ici dans leur ordre d'apparition sur le marché (tableau 9-I). D'une façon générale, des recommandations beaucoup plus strictes ont été rédigées ces dernières années pour éviter les risques liés à un taux d'hémoglobine trop bien corrigé. Elles ont été à peu près complètement homogénéisées. Par ailleurs, le taux d'hémoglobine justifiant la mise en route du traitement (≤ 10 g/dl) sauf problème de tolérance clinique est également maintenant le même pour les trois grandes érythropoïétines. Les indications hématologiques chez l'adulte, bien que très voisines n'ont pas été homogénéisées.

Époétine alpha (Eprex®)

L'époétine alpha est la première érythropoïétine recombinante mise sur le marché après la découverte et le clonage du gène de l'érythropoïétine en 1983. C'est avec cette molécule que des anticorps anti-érythropoïétine responsables d'érythroblastopénies ont été décrits en 1998. L'explication est la conséquence indirecte de la demande des autorités européennes à la firme de remplacer l'albumine humaine utilisée initialement comme stabilisant par une molécule chimique (polysorbate 80), alors qu'aux États-Unis, la forme stabilisée par l'albumine humaine reste commercialisée. Le cofacteur était une modification de la composition du caoutchouc des seringues pour auto-injection. Depuis, cette forme sous-cutanée a été interdite dans l'insuffisance rénale en Europe (car ce n'est que dans cette indication que des érythroblastopénies ont été observées), puis à nouveau autorisée lorsque la voie intraveineuse n'est pas disponible.

- *Dans l'insuffisance rénale chronique*, *les doses initiales conseillées* sont de 50 UI/kg par voie intraveineuse trois fois par semaine chez le sujet dialysé, soit 150 UI/kg par semaine avec une recherche par palier de 25 UI/kg de la dose optimale. L'hémoglobine cible est entre 10 et 12 g/dl.
- Les *indications hématologiques* sont restées inchangées : traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins et des myélomes multiples et un risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple, cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie). Le *taux d'hémoglobine décisionnel pour justifier le début du traitement* était initialement à titre indicatif de 10,5 g/dl. Il a été ramené à ≤ 10 g/dl. La *voie d'administration* est sous-cutanée. La *dose initiale* est de 150 UI/kg, trois fois par semaine, soit 450 UI/semaine (3 fois supérieure à celle conseillée dans l'insuffisance rénale chronique) avec la possibilité d'augmenter la dose à 300 UI/kg, trois fois par semaine.

Tableau 9-I **Comparaison des trois principales érythropoïétines utilisées en hématologie.**

Indications	**Époétine alpha (Eprex®)***	**Époétine bêta (Neorecormon®)**	**Darbépoétine alpha (Aranesp®)**
Anémie de l'insuffisance rénale			
– Voie	IV	SC ou IV	SC ou IV
– Objectif thérapeutique	Hb : 10-12 g/dl	Ht : 30-35 p. 100	Hb > 11, Hb < 12 g/dl
– Doses initiales	3-50 UI/kg/semaine	3-20 UI/kg/semaine (SC) 3-40 UI/kg/semaine (IV)	0,45 µg/kg/semaine
– Paliers	3-25 UI/kg/semaine	2	+ 25 p. 100 de la dose initiale
– Adaptation des doses	Hb > 12 g/dl. Réduction des doses. Ajuster les doses si + 2 g/dl d'Hb en 4 semaines Arrêt transitoire au-dessus de 13 g. Reprendre à dose réduite de 25 p. 100	Hb > 12 g/dl. Réduction des doses. Ajuster les doses si + 2 g/dl d'Hb en 4 semaines Arrêt transitoire au-dessus de 13 g. Reprendre à dose réduite de 25 p. 100.	Hb > 12 g/dl. Réduction des doses. Ajuster les doses si + 2 g/dl d'Hb en 4 semaines Arrêt transitoire au-dessus de 13 g. Reprendre à dose réduite de 25 p. 100
Anémies et cancer (Libellé)	Anémie ≤ 10 g/dl Tumeurs solides, lymphome malin, myélome multiple, traités par chimiothérapie et à risque de transfusion	Anémie ≤ 10 g/dl Anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes et traités par chimiothérapie	Anémie symptomatique, pathologies malignes non myéloïdes sous chimiothérapie

Tableau 9-I (*suite*)

Indications	**Époétine alpha (Eprex®)***	**Époétine bêta (Neorecormon®)**	**Darbépoétine alpha (Aranesp®)**
Anémies et cancer			
– Voie	SC	SC	SC
– Indication	Hb ≤ 10 g/dl	Hb ≤ 10 g/dl	Hb ≤ 10 g/dl
– Objectif thérapeutique	Hb : 10-12 g/dl	Hb : 10-12 g/dl	Hb : 10-12 g/dl
– Dose initiale	150 UI/kg/semaine × 3/semaine ou 450 UI/kg/semaine	150 UI/kg/semaine × 3/semaine ou 450 UI/kg/semaine	2,25 µg/kg/semaine ou 6,75 µg/kg/3 semaines (500 µg en moyenne)
– Paliers	× 2	× 2	× 2
– Réduction de dose	Hb ≥ 12 g/dl ou + 2 g/dl en 4 semaines	Hb ≥ 12 g/dl ou + 2 g/dl en 4 semaines	Hb >13 g/dl ou + 2 g/dl en 4 semaines

Hb : hémoglobine. Ht : hématocrite. SC : sous-cutané. IV : intraveineux.
* Biosimilaires : *voir* p. 492.

• *Autres indications* : adultes en chirurgie participant à un programme de prélèvement autologue différé ou devant bénéficier d'une chirurgie orthopédique majeure programmée.

Époétine bêta (Néorecormon®)

Cette molécule a été obtenue à partir d'un gène cloné par une autre compagnie. La différence avec l'époétine alpha porte seulement sur le degré de glycosylation et non sur la composition en acides aminés qui est identique à celle de l'érythropoïétine naturelle. Cette forme a été d'emblée commercialisée et stabilisée avec un polysorbate 20 et non avec de l'albumine humaine.

• *Dans l'insuffisance rénale chronique*, les posologies initiales sont de 20 UI/kg trois fois par semaine pour la voie sous-cutanée de 40 UI/kg trois fois par semaine pour la voie intraveineuse. Les paliers d'augmentation sont de 20 UI/kg pour la voie sous-cutanée et de 40 UI/kg pour la voie intraveineuse. Les cibles sont indiquées sur l'hématocrite et non sur l'hémoglobine, mais le calcul montre que les concentrations en hémoglobine cible justifiant la mise en route du traitement sont identiques à celles de l'Eprex®.

• *Les indications hématologiques* ont été élargies par rapport aux indications initiales :

— traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes, traités par chimiothérapie ;

— augmentation du volume des dons de sang autologue dans un programme de transfusion autologue différée ;

— prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré de poids de naissance compris entre 750 et 1 500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines – indication pédiatrique que ne possède pas l'Eprex® (uniquement formes monodoses flacons/ampoules de solvant, ou seringues pré-remplies).

Époétine thêta (Eporatio®)

C'est une nouvelle variante mise sur le marché en 2010 avec les mêmes indications que la darbépoétine et les mêmes adaptations de doses. La dose est toutefois en unités internationales comme les autres époétines. La dose de départ est 20 mUI/semaine SC ou IV, quel que soit le poids, mais la dose est à doubler (à un mois) ou à tripler (à deux mois) en fonction de la réponse.

Darbépoétine alpha (Aranesp®)

Elle résulte de la modification du gène de l'érythropoïétine cloné, modification permettant une augmentation de la glycosylation et de la demi-vie de la molécule donc l'espacement plus important des injec-

tions. Les doses sont exprimées en microgrammes et non en unités internationales.

• *Dans l'insuffisance rénale chronique*, le seuil d'hémoglobine à ne pas dépasser a été ramené de 14 g/dl à 12 g/dl. La dose de départ recommandée est de 0,45 µg/kg par semaine en une injection avec des paliers d'augmentation de 25 p. 100. La dose est à réduire si l'augmentation de l'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl en 4 semaines.

• *Les indications en hématologie-cancérologie* sont le traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie. L'indication est aussi plus vague : patient présentant une anémie (par exemple, taux d'Hb < 11 g/dl). La dose initiale est de 2,25 µg/kg par semaine (ou 6,75 µg/3 semaines), soit d'emblée 5 fois la dose de départ recommandée pour l'insuffisance rénale chronique (au lieu de 3 fois cette dose pour les deux autres érythropoïétines). L'adaptation de doses se fait comme pour les autres formes en doublant la dose de départ en cas d'inefficacité.

Prescriptions hors AMM

Elles sont nombreuses et vont certainement croître avec la disparition de la réserve hospitalière et la dispensation des molécules en pharmacie de ville. Seule la prescription initiale et le renouvellement annuel doivent être hospitaliers. La rédaction sur des ordonnances spéciales à quatre volets pour les médicaments d'exception, procédure qui ne comporte aucun contrôle de l'indication, ne devrait rien y changer.

Rappel physiologique. Comme la relation physiologique entre le taux d'érythropoïétine circulant et le taux d'hémoglobine n'est pas linéaire en raison des possibilités d'adaptation métabolique des globules rouges, le taux d'érythropoïétine circulant n'augmente que très modestement, quelle que soit la cause de l'anémie, lorsque le taux d'hémoglobine reste supérieur à 10 g/dl. Cela explique que beaucoup d'anémies modérées puissent être améliorées par des doses pharmacologiques d'érythropoïétine. Il y a donc un fort risque pour que l'érythropoïétine soit utilisée comme « anti-anémique universel » pour les anémies modérées, quelle qu'en soit la cause.

En hématologie, une indication non autorisée repose pourtant sur plusieurs essais cliniques concordants et paraît donc indiscutable : certaines myélodysplasies. Lors d'essais préliminaires, alors que l'érythropoïétine seule, à des doses même très élevées, ne permettait pas d'obtenir une réponse significative que dans 10 à 15 p. 100 des cas, l'association d'érythropoïétine recombinante à de faibles doses G-CSF a permis dans plusieurs essais, initiés en Suède, d'obtenir

jusqu'à 40 p. 100 de réponse chez des patients suffisamment anémiques pour justifier des transfusions régulières. Les études ultérieures ont montré que le taux d'érythropoïétine endogène élevé (supérieur à 500 mU/ml) permettait de sélectionner des patients ne répondant pas à coup sûr et que d'autre part, la probabilité de réponse était plus élevée chez les patients ayant des myélodysplasies sans excès de blastes avec un taux d'érythropoïétine inférieur à 200 mU/ml pour un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl. Il semblerait que les fortes doses d'érythropoïétine, et notamment la darbépoétine alpha (Aranesp®), permettent, sans G-CSF d'obtenir des résultats voisins, mais cela ne repose pas sur une étude contrôlée. Pour autant, il est difficile de ne pas proposer aux patients susceptibles d'éviter, au moins un certain temps, les transfusions, de ne pas bénéficier de cette stratégie. Celle-ci ne doit pas être poursuivie, si à une dose suffisante d'érythropoïétine, le taux d'hémoglobine ne s'élève pas de façon significative au bout de 4 semaines.

Dans les documents T2A sur la juste prescription « Assistance publique-Hôpitaux de Paris », figurent dans les indications dites de groupe 2 qualifiées de « pertinentes » :

— l'anémie des syndromes myélodysplasiques de faible grade seule ou en association avec le G-CSF ;

— l'anémie du patient transplanté cardiaque ;

— l'anémie après transplantation de moelle osseuse allogénique ou autologue ;

— l'anémie chez les patients témoins de Jehova.

Effets secondaires

Les principaux risques observés chez les patients traités pour *anémie de l'insuffisance rénale* sont l'hypertension artérielle et les thromboses, liées essentiellement à l'augmentation trop rapide de l'hématocrite. Ce risque est a priori très faible dans les indications de l'AMM pour les patients atteints d'hémopathies malignes et même pour les myélodysplasies, cela à condition de respecter les adaptations de dose et même de se limiter aux patients présentant une anémie justifiant les transfusions. En débutant le traitement avec un taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl, le risque existe de voir le taux d'hémoglobine s'élever trop rapidement et une surveillance particulière s'impose si un tel choix est fait (on a vu qu'il est discutable). Il est d'ailleurs maintenant précisé qu'en l'absence de chimiothérapie ou de radiothérapie, l'anémie des cancers doit être d'abord traitée par transfusion et que l'indication d'un stimulant de l'érythropoïèse doit être mûrement posée.

Dans *les indications oncohématologiques*, le risque potentiel essentiel est celui de stimuler la pathologie maligne, que ce soit directement (si les cellules tumorales expriment des récepteurs à l'érythropoïétine et ceci explique que les firmes soit prudentes dans d'éventuelles demandes d'extension d'AMM aux pathologies myéloïdes) ou indirectement (l'amélioration du taux d'hémoglobine peut certes favoriser l'efficacité des traitements chimio- ou radiothérapiques mais aussi la croissance tumorale). Les études visant à étudier l'influence des traitements au long cours sur la survie sont en cours dans plusieurs pathologies tumorales, comme signalé dans l'AMM (« au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles les érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancer, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexpliquée de la mortalité a été observée »).

En dehors des cas observés transitoirement avec l'Eprex® dans les années 1998 et suivantes, les *érythroblastopénies auto-immunes* sont exceptionnelles, mais ont été rapportées avec toutes les formes d'érythropoïétines. Il faut penser à cette hypothèse chez un sujet dont l'anémie jusque-là corrigée par l'érythropoïétine se reproduit puis s'aggrave, justifiant des transfusions. L'augmentation des doses d'érythropoïétine est inefficace et sans doute délétère. Il faut cesser le traitement, faire un myélogramme qui mettra en évidence l'érythroblastopénie et rechercher les anticorps anti-érythropoïétine. Il est alors recommandé de mettre en route un traitement immunosuppresseur (corticoïde + cyclosporine) jusqu'à la disparition des anticorps qui coïncide avec la réapparition des réticulocytes. Un traitement par l'érythropoïétine peut alors être repris avec une très grande prudence.

Coût

Le prix de vente de l'érythropoïétine dans le traitement de l'anémie des insuffisances rénales avait été initialement calculé à partir de l'économie transfusionnelle observée (100 p. 100). Le prix de vente de la même érythropoïétine dans le traitement des anémies induites par la chimiothérapie chez les patients cancéreux est identique à l'unité ; toutefois, compte tenu des doses 3 à 5 fois plus élevées en début de traitement, voire plus en fonction des paliers, le rapport coût/bénéfice mérite sérieusement d'être pris en considération lorsque le traitement par érythropoïétine n'aboutit qu'à une réduction modeste des besoins transfusionnels.

Autres formes d'érythropoïétine

Biosimilaires. L'époétine alpha ayant été la première commercialisée, c'est la première à être concurrencée par des biosimilaires. Six

biosomilaires ont été autorisés en Europe. Trois sont actuellement commercialisés en France : Abseamed®, Binocrit® et Retacrit®. Ils possèdent les mêmes indications majeures que l'Eprex®. L'utilisation de ces produits a conduit aux mêmes réticences que pour l'Eprex® suite aux érythroblastopénies, alors même que le problème d'érythroblastopénies apparues après Eprex® appartient maintenant au passé.

Érythropoïétine pégylée. Le méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta (comme le Néorecormon®), Mircera®, est une forme modifiée d'époétine bêta à activité prolongée du fait d'une liaison au récepteur différente de celle de l'érythropoïétine naturelle. Ce produit a une action retard et peut n'être administré qu'une fois par mois. Il n'est indiqué que dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique. Il n'a pas d'indication hématologique. Sa mise au point a conduit à l'introduction de la terminologie « agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) » alors qu'il s'agit néanmoins d'une molécule à base d'érythropoïétine stimulant le récepteur de l'hormone.

FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRE (G-CSF)

Historique

Le gène du G-CSF, facteur de croissance nécessaire aux divisions et à la différenciation terminale de la lignée granulocytaire neutrophile, a été cloné et la première forme commercialisée en Europe en 1991. À la différence de l'érythropoïétine, le G-CSF ne nécessite pas de glycolysation pour être efficace in vivo. Il peut donc être produit dans le colibacille sous forme non glycosylée ou par des cellules de mammifère sous forme glycosylée. L'indication initiale a été la prévention de neutropénies fébriles après chimiothérapie aplasiante. Une autre indication a ensuite émergé : la mobilisation des cellules souches myéloïdes périphériques vers le sang pour leur collecte en vue de greffe.

Constats avec 20 ans de recul

- L'utilisation des G-CSF dans la réduction du risque de neutropénie fébrile permet, mais uniquement après des chimiothérapies qui comportent ce risque, de réduire les consommations d'antibiotiques et les réhospitalisations pour infections bactériennes. En revanche, aucune étude n'a pu montrer que ces molécules permettaient d'améliorer l'espérance de vie des patients traités par chimiothérapie pour pathologies malignes. Cela pouvait pourtant être théoriquement espéré de la réduction des espacements des cures et d'un meilleur respect des doses théoriques grâce à la réduction des neutropénies.

• L'intérêt dans les neutropénies congénitales sévères est indiscutable chez les patients qui répondent, avec une amélioration de l'espérance de vie. Chez les patients qui répondent mal, une autre thérapeutique (allogreffe) doit être envisagée d'autant qu'ils semblent aussi plus à risque d'évolution leucémique.
• La mobilisation des cellules souches hématopoïétiques, surtout sans chimiothérapie préalable et notamment chez les donneurs sains en vue d'allogreffe de moelle, représente une indication majeure permettant de réaliser des conditionnements myélo-ablatifs suivis d'autogreffe chez des patients qui n'en auraient sinon pas bénéficié et des allogreffes, notamment à conditionnement atténué où la quantité de cellules souches transfusées est un facteur essentiel de prise de greffe.
• Beaucoup d'utilisations ne sont pas justifiées (prévention de neutropénies trop modestes pour être responsables d'accidents infectieux, utilisation pour des neutropénies chroniques sans conséquence clinique, prolongation inutile de traitements après correction de la neutropénie, tentative de traitement curatif de neutropénies fébriles).

Filgrastim (Neupogen®)

Le filgrastim est un G-CSF non glycosylé de structure protéique identique au G-CSF naturel.

Indications de l'AMM

• Réduction de la durée des neutropénies et l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).
• Réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.
• Mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant.
• Neutropénies sévères congénitales, cycliques ou idiopathiques avec un taux de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9$/l et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes.
• Neutropénies persistantes (taux de polynucléaires neutrophiles $\leq 1 \times 10^9$/l) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

Posologie/mode d'administration

• *Prévention de la neutropénie fébrile post-chimiothérapie.* La dose recommandée est de 0,5 MUI (5 µg/kg/j) plutôt en injection

sous-cutanée qu'en injection intraveineuse. L'AMM précise que le traitement doit être débuté au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie. Cette phrase a conduit les utilisateurs à débuter le traitement le surlendemain chez tous les patients. Ultérieurement, en accord avec la physiologie, les essais chez l'animal, puis chez l'homme ont montré que l'administration de G-CSF n'avait aucune utilité dans les 5 à 6 jours suivant la fin de la chimiothérapie. L'AMM donne d'autre part beaucoup de précisions sur la durée du traitement et sous-entend des risques à une interruption trop précoce.

> En pratique, dès que le chiffre de 500 polynucléaires neutrophiles est atteint, le G-CSF peut être cessé.

• *Chimiothérapie myélo-ablative suivie de greffe*. Posologie de 10 µg/kg/j en intraveineux ou sous-cutanée. Même remarque concernant la date de début et les critères d'arrêt.
• *Mobilisation de cellules souches progénitrices en vue d'autogreffe ultérieure*. G-CSF seul : dose recommandée 10 µg/kg/j pendant 5 à 7 jours avec une cytaphérèse à J5 et éventuellement J6 (*voir aussi* chapitre 13).
• *Chimiothérapie de mobilisation suivie de G-CSF*. Dose recommandée : 5 µg/kg/j. Plusieurs études montrent que cette dose peut être réduite. Il est précisé que la première injection est à débuter « le jour suivant la fin de la chimiothérapie », ce qui est inexact. La date de début est à adapter à la date prévisionnelle de sortie d'agranulocytose. Par exemple dans les leucémies aiguës myéloïdes, les recueils de cellules souches périphériques sont obtenus sans difficulté en débutant le G-CSF 12 à 14 jours après la fin de la chimiothérapie.
• *Mobilisation de cellules progénitrices en vue d'allogreffe*. Posologie recommandée : 10 µg/kg/j pendant 4 à 5 jours avec cytaphérèse à J5 et éventuellement J6.
• *Neutropénie congénitale*. Posologie recommandée : 12 µg/kg/j.
• *Neutropénie idiopathique ou cyclique*. Dose recommandée : 5 µg/kg/j. Dans les deux cas, les doses d'entretien sont à adapter à la réponse et des traitements un jour sur deux ou un jour sur trois par de faibles doses de G-CSF peuvent s'avérer suffisants.

Lénograstim (Granocyte®)

C'est la forme glycosylée produite par les cellules de mammifères dont l'AMM a été obtenue en 1997.

Indications

Elles sont à peu près identiques à celles du filgrastim (Neupogen®).

• Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélo-suppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.
• Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.
• Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique.

Le lénograstim (Granocyte®) n'a pas l'AMM dans les traitements des neutropénies congénitales sévères.

Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est de 150 µg/m²/j (équivalent à 5 µg/kg/j), sauf en cas de mobilisation de cellules souches progénitrices sans chimiothérapie préalable, où elle est de 10 µg/kg/j comme pour le filgrastim (Neupogen®).

Les recommandations concernant les dates de début et de fin de traitement sont identiques à celles du filgrastim. Les mêmes critiques doivent être faites concernant cette rédaction et les mêmes conséquences doivent en être tirées.

Pegfilgrastim (Neulasta®)

C'est la forme pégylée du Neupogen®, avec l'objectif d'une augmentation de la durée de vie de la molécule permettant un espacement des injections.

Indications

Elles sont restreintes à la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

Posologie et mode d'administration

La dose recommandée est une injection unique de 6 mg par voie sous-cutanée.

La date de début recommandée reste environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique, ce qui soulève les mêmes remarques que pour les autres G-CSF, majorées par le fait que la dose étant unique, elle ne peut pas être modulée en fonction de la rapidité de la réponse…

Effets secondaires

Ce sont les mêmes, quelles que soient les formes utilisées.

• Les *douleurs osseuses ou articulaires* sont les plus souvent rencontrées. Elles sont dues à l'expansion du nombre des progéniteurs dans la moelle et sont donc d'autant plus fréquentes que la correction de la neutropénie est plus rapide. Elles peuvent être très gênantes chez les sujets atteints de neutropénie congénitale et traités au long cours, conduisant à l'espacement des doses et à leur réduction.

• *L'augmentation du volume de la rate*, souvent associée à une *augmentation du taux des LDH plasmatiques*, est assez parallèle à l'élévation de la polynucléose périphérique. Ces particularités doivent être connues pour ne pas être interprétées comme une reprise évolutive de la pathologie maligne hématologique sous-jacente.

• L'*hyperleucocytose* doit être prévenue par la surveillance de l'hémogramme et l'arrêt du traitement dès que les polynucléaires ont atteint 500/mm^3. Elle est dangereuse chez les patients atteints de pneumopathies infectieuses en aplasie et chez lesquels l'afflux brutal de polynucléaires neutrophiles dans le poumon est source d'aggravation de la situation respiratoire. En pratique, le G-CSF doit donc être cessé ou ne pas être prescrit chez des patients en aplasie présentant des problèmes infectieux pulmonaires non contrôlés ou risquant de ne pas l'être.

• Le *ralentissement relatif de la correction de la thrombopénie* est un effet secondaire souvent suspecté. En pratique, il faut surtout noter que les G-CSF n'ont aucun effet positif sur la production plaquettaire. La thrombopénie induite par les chimiothérapies reste de ce fait un facteur limitant, que ce soit pour la sortie des patients qui ont corrigé leur neutropénie et pas leur thrombopénie ou pour le respect des intervalles et des doses des cycles de chimiothérapie.

• L'*ostéoporose* doit être recherchée chez les patients (essentiellement en neutropénie congénitale sévère) traités au long cours.

• La *stimulation de la croissance des cellules tumorales* est un risque théorique comme pour tous les autres facteurs de croissance, notamment hématopoïétiques. Il a été observé dans quelques cas d'hémopathies myéloïdes où la blastose induite par le facteur de croissance a ensuite régressé avec son arrêt. Elle explique que les hémopathies myéloïdes soient exclues de l'AMM et les réticences à utiliser le G-CSF associé à l'érythropoïétine dans le traitement de l'anémie des myélodysplasies. Ce risque est indiscutable dans les neutropénies congénitales sévères (maladie de Kostman) sans que l'on sache avec certitude si les leucémies aiguës observées avec une fréquence anormale sont la conséquence directe du traitement par le G-CSF ou simplement celle de l'amélioration de l'espérance de vie obtenue grâce à ce traitement.

Biosimilaires

Trois formes de biosimilaires de G-CSF non glycosylés sont disponibles, d'un coût moins élevé en ville :
— le Tevagrastim® ;
— le Zarzio® ;
— le Nivestim®.
Ils ont exactement les mêmes indications AMM que le filgrastim (Neupogen®).

AUTRES FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUES

Facteur de croissance granulo-macrophagique

Le facteur de croissance granulo-macrophagique (GM-CSF), facteur de croissance moins électif que le G-CSF puisque stimulant la production des granulocytes et des monocytes macrophages ainsi que des éosinophiles, a été rapidement mis sur le marché après clonage de son gène. Toutefois, les essais cliniques n'avaient pas abouti à d'autres indications que celles du G-CSF. Surtout la tolérance du traitement a été beaucoup plus mauvaise avec des effets secondaires liés aux capacités de stimulation d'autres lignées myéloïdes. Ce médicament a été retiré du marché en France.

Stem cell factor (SCF ou kit ligand)

Ce facteur de croissance dont le gène cloné avait soulevé beaucoup d'espoir en raison de son activité sur des cellules progénitrices beaucoup plus immatures que les cibles de l'érythropoïétine ou du G-CSF. De nombreux essais ont été réalisés pour notamment tenter de mobiliser les cellules souches progénitrices myéloïdes chez des patients pour lesquels cette mobilisation ne pouvait pas être obtenue par les moyens classiques (chimiothérapie et/ou G-CSF). Les résultats obtenus et les effets secondaires, notamment locaux observés (cette molécule stimule fortement les mastocytes) n'ont pas conduit à sa mise sur le marché.

Thrombopoïétine et agonistes de son récepteur

Suite au clonage du gène de cette molécule, la première forme recombinante de thrombopoïétine pégylée à visée thérapeutique a vu son développement s'interrompre rapidement en raison de l'apparition

d'allo-anticorps chez les sujets traités croisant avec la forme endogène et par conséquent responsable de thrombocytopénie sévère. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique a fait le pari gagnant de développer des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine ne partageant aucune communauté antigénique avec la forme endogène, réduisant ainsi les risques de développement d'allo-immunisation croisée. À ce jour, deux formes – le romiplostim (Nplate®) et l'eltrombopag (Revolade®) – disposent déjà d'une AMM pour le traitement de certaines phases du purpura thrombopénique immunologique et sont en cours d'évaluation pour d'autres indications (thombocytopénie post-chimiothérapie, myélodysplasie). Le purpura thrombopénique immunologique est caractérisé par une accélération de la destruction des plaquettes, mais de nombreux cas relèvent également au moins partiellement d'un défaut de production ou de compensation. Les dosages sériques de thrombopoïétine sont d'ailleurs parfois peu ou pas élevés dans cette pathologie (cette cytokine étant uniquement régulée par la concentration en ses récepteurs situés sur les plaquettes et les mégacaryocytes). Ainsi, une augmentation de la production des plaquettes grâce aux agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine peut elle, même dans le purpura thrombopénique immunologique, constituer une option thérapeutique intéressante.

Le romiplostim (Nplate®) et l'eltrombopag (Revolade®) ont obtenu une AMM pour les purpura thrombopéniques immunologiques chroniques en échec après splénectomie ou comme alternative à cette dernière en cas de contre-indication chirurgicale. Ces deux médicaments sont détaillés dans le tableau 9-II. L'objectif est de maintenir le taux de plaquette au-dessus de 50×10^9/l et non de le normaliser. Chez les patients répondeurs (70 p. 100 des cas), le taux de plaquette augmente 7 à 10 jours après le début du traitement avec un effet optimal vers le 14e jour. Il faut donc attendre 2 semaines pour juger l'effet optimal d'introduction du traitement ou d'un ajustement de doses (tableau 9-III). Cette option thérapeutique n'a qu'une activité suspensive, la rechute étant de règle après l'arrêt du traitement avec parfois un effet « thrombopéniant » plus sévère que le taux de base due à la privation en thrombopoïétine endogène contemporaine des traitements. La majorité des patients initialement répondeurs le demeurent, mais parfois au prix d'une augmentation de doses. Ces médicaments permettent en outre de sevrer les patients cortico-dépendants ou de réduire l'usage de thérapeutiques d'urgence comme les immunoglobulines et ce, au prix d'effets secondaires en règles modestes. Le choix entre la forme orale ou injectable est à discuter au cas par cas… Certaines études (contre placebo) font également état d'une amélioration significative de la qualité de vie.

Des interrogations persistent sur l'innocuité de ces substances à long terme, notamment le risque de myélofibrose réticulinique induite

Tableau 9-II. **Analogues de la thrombopoïétine à usage thérapeutique.**

	Romiplostin (Nplate®)	Eltrombopag (Revolade®)
Voie d'administration	Sous-cutanée	Per os à jeun Aliments riches en calcium à éviter
Fréquence d'administration	Hebdomadaire	Quotidienne
Coût	++++	+++
Posologie (présentation)	1-10 µg/kg (amp à 250 µg)	25-75 mg (cp à 25 et 50 mg)
Effets secondaires	Vertige, myalgies, toux, céphalée	Troubles digestifs, Troubles hépatiques (surveillance J1, J15 et J30, tous les 3 mois)
Singularités	–	Réduire posologie chez le sujet asiatique

Tableau 9-III. **Schéma d'adaptation des doses d'eltrombopag (Revolade®) et de romiplostin (Nplate®).**

	Taux de plaquettes	Adaptation
Eltrombopag (Revolade®)	< 50 × 10^9/l après 2 semaines	↑ par palier de 25 mg (maximum : 75 mg/j)
	50-150 × 10^9/l	Utiliser la dose la plus faible demeurant efficace
	150-250 × 10^9/l	↑ par palier de 25 mg tous les 15 jours
	> 250 × 10^9/l	Stop ! Reprendre ↓ 25 mg quand plaquettes < 100 × 10^9/l
Romiplostin (Nplate®)	< 50 × 10^9/l après 2 semaines	↑ par palier de 1 µg/kg tous les 15 jours
	50-200 × 10^9/l	Ne rien changer
	> 200 × 10^9/l sur 2 semaines	↓ par palier de 1 µg/kg tous les 15 jours
	> 400 × 10^9/l	Stop ! Reprendre ↓ 1 µg/kg quand plaquettes < 200 × 10^9/l

par le TGF-β fruit de la stimulation prolongée de la lignée mégacaryocytaire dont les quelques observations documentées se sont avérées régressives suite à l'arrêt du traitement. Quelques rares cas de thrombose ont également été rapportés. Les essais thérapeutiques en cours dans les syndromes myélodysplasiques ont été cessés devant une majoration du risque de leucémies aiguës myéloïdes.

Conclusion

Les autres molécules interférant positivement avec l'hématopoïèse comme l'IL-3 et l'IL-6, de même que des molécules recombinantes stimulant simultanément le récepteur du GM-CSF et le récepteur de l'IL-3 (« PIXY ») n'ont pas répondu aux espoirs.

En revanche, toutes les molécules citées pourraient être utilisées (mais avec des débouchés bien plus limités), dans l'expansion in vitro de progéniteurs hématopoïétiques, technologie qui a suscité beaucoup d'essais, pour l'instant peu concluants.

AUTRES CYTOKINES RECOMBINANTES UTILISÉES EN HÉMATOLOGIE

INTERFÉRON α

Historique

Les interférons ont été mis en évidence il y a plus de 40 ans par leur activité antivirale. Leur purification a ensuite permis de montrer une action antitumorale expérimentale, et notamment antileucémique dans des leucémies virales de la souris. Cela a conduit à des essais chez l'homme à une époque où étaient utilisés des interférons non purifiés, extraits de surnageant de lymphocytes. Ce n'est qu'ultérieurement que les gènes des interférons ont été clonés et leurs formes recombinantes utilisées.

C'est dans les indications hématologiques que l'interféron α a permis d'obtenir les meilleurs résultats. Toutefois, peu à peu, l'interféron a été supplanté par d'autres traitements. Initialement, suite à des résultats obtenus dans des myélomes en échec avec de l'interféron leucocytaire purifié biologiquement, c'est dans cette indication que les interférons ont été les plus testés. Les résultats ont été globalement décevants. Une AMM a été accordée à l'interféron recombinant

pour le traitement d'entretien des myélomes au plateau sur un essai thérapeutique dont les résultats n'ont jamais été confirmés. Des succès remarquables ont été obtenus dans la leucémie à tricholeucocytes et beaucoup de patients doivent à cette découverte d'être encore en vie. Certains patients sont d'ailleurs toujours traités en entretien. Les nouvelles molécules, essentiellement la cladribine (Leustatine®) permettent d'obtenir beaucoup plus rapidement, avec une plus forte probabilité, une réponse plus durable qui se maintient sans traitement d'entretien. Dans la leucémie myéloïde chronique, l'interféron α recombinant a été la première molécule qui a permis d'obtenir des réponses cytogénétiques complètes ou importantes et une amélioration de l'espérance de vie. Certains patients semblent d'ailleurs guéris puisque le traitement a pu être cessé sans réapparition de l'anomalie moléculaire. L'imatinib a supplanté l'interféron, suivi des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération. L'association inhibiteur de tyrosine kinase et interféron pourrait être synergique et fait l'objet de nombreuses études. Dans les lymphomes non hodgkiniens folliculaires, l'interféron permet d'obtenir des réponses erratiques en monothérapie chez des patients résistants. Il a surtout été utilisé associé avec la polychimiothérapie et en traitement d'entretien. Depuis l'association CHVP-interféron a été un temps le traitement de référence des formes de mauvais pronostic. Cette association a maintenant été supplantée par l'association de l'anticorps anti-CD20 à la polychimiothérapie.

Indications hématologiques de l'AMM (en 2011)

Les indications des interférons en hématologie sont restées à peu près inchangées depuis plusieurs années, alors même que ces molécules sont de moins en moins utilisées.

Interféron α-2b (Intron®A, produit à partir d'*E. coli*)

- Leucémie à tricholeucocytes. Noter que seules les fortes doses (> 10 MU) sont maintenant disponibles alors que l'efficacité en traitement initial est observée pour des doses de 3 MU × 3/semaine et qu'en traitement d'entretien les doses de 2 MU/semaine sont suffisantes.
- Myélome multiple en traitement d'entretien. Cette indication était déjà complètement abandonnée car très mal étayée et n'a plus cours avec l'arrivée des nouvelles molécules (*voir* myélome).
- Leucémie myéloïde chronique. Cette indication encore très détaillée dans l'AMM, alors que la molécule n'est plus utilisée, sauf dans le cas d'essais associant des inhibiteurs de tyrosine kinase.
- Lymphome folliculaire associé à la polychimiothérapie CHOP, indication qui est quasiment abandonnée en France.

Interféron α-2a (Roféron®A, produit à partir d'*E. coli*)

- Leucémie à tricholeucocytes.
- Leucémie myéloïde chronique (moins détaillée que pour l'intron A).
- Lymphomes folliculaires (sans aucun commentaire).
- Lymphomes cutanées à cellules T chez les patients réfractaires ou ne relevant pas d'une autre thérapeutique.

Utilisation hors AMM

Syndromes myéloprolifératifs non bcr-abl

Plusieurs publications, et l'expérience générale, montrent que les interférons α, à des doses raisonnables en termes de tolérance (3 MU/m^2 trois fois par semaine), peuvent permettre de contrôler certains syndromes myéloprolifératifs en dehors de la leucémie myéloïde chronique (thrombocytémie primitive, maladie de Vaquez). Les formes pégylées (peginterféron α-2a – Pegasys®, peginterféron α-2b – ViraféronPeg®), utilisées pour le traitement des hépatites virales, sont généralement préférées par les hématologistes car beaucoup mieux tolérées. Cela lève l'obstacle de la mauvaise tolérance par rapport aux chimiothérapies comme l'Hydréa®.

Une indication consensuelle est la prise en charge des thrombocytémies primitives chez la femme jeune dans la perspective d'une grossesse. En effet, l'interféron permet d'espérer un contrôle de l'hyperplaquettose qui se maintienne plusieurs semaines ou plusieurs mois après son arrêt, permettant alors la mise en route d'une grossesse et son déroulement sans traitement hématologique durant les premières semaines. Il faut noter toutefois que pour toutes les formes d'interféron, il est bien précisé dans l'AMM que le traitement « ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus ». L'information éclairée de la mère est donc indispensable.

Pour les autres indications, des études contrôlées sont en cours, essentiellement en comparaison avec l'Hydréa®, notamment pour préciser l'efficacité respective sur le marqueur moléculaire de la maladie.

Syndromes hyperéosinophiliques

L'interféron α mérite d'être essayé selon les cas après échec d'une corticothérapie ou d'un traitement par l'hydroxyurée.

Mastocytoses systémiques

Les manifestations systémiques ainsi que la masse tumorale peuvent être réduites par l'interféron α. Sa place dans la stratégie thérapeutique de cette maladie rare est en cours d'évaluation, mais semble limitée.

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

Chez les patients allogreffés, reprise évolutive de leur pathologie maligne malgré les réinjections de lymphocytes, l'introduction de l'interféron α permet d'espérer une réactivation de la GVH.

Effets secondaires

Effets secondaires cliniques

Ils sont essentiellement le fait des formes classiques. Les formes pégylées sont beaucoup mieux tolérées.
• Chez la majorité des patients un syndrome pseudo-grippal avec fatigue, fièvre, frissons, myalgie et céphalées, arthralgie et sueurs est observé. Il est maximal dans les heures qui suivent l'injection et régresse progressivement les jours suivants. Les symptômes sont diminués par la prise de paracétamol et sont moins invalidants si les injections d'interféron sont effectuées le soir avant le coucher.
• Les traitements prolongés entraînent habituellement, aux doses supérieures à 3 millions trois fois par semaine, une lassitude, une anorexie et une asthénie.
• L'impuissance est un problème fréquent, souvent sous-estimé, à prendre en considération s'il existe des alternatives thérapeutiques (leucémies à tricholeucocytes).
• L'alopécie est fréquente aux doses de 5 MU/j et supérieures. Elle est parfois autant marquée qu'avec les chimiothérapies. Elle régresse à l'arrêt.
• Les troubles digestifs à type de diarrhée, de douleurs abdominales, de vomissements, et plus rarement d'altération du goût sont observés.
• Un syndrome dépressif avec idée suicidaire doit faire interrompre le traitement immédiatement en raison du risque du passage à l'acte. Un antécédent dépressif représente une contre-indication à ce médicament.
• Des vertiges, des étourdissements, des troubles de la mémoire, des troubles du sommeil sont décrits.
• Des complications cardiovasculaires (hyper- et hypotension artérielles, décompensation d'insuffisance cardiaque).
• Des hyper- ou hypothyroïdies avec apparition d'auto-anticorps spécifiques.
• Exceptionnellement, on observe des paresthésies aux membres inférieurs.

Effets secondaires biologiques

Une neuropénie parfois importante peut conduire à réduire les doses du traitement. En l'absence d'insuffisance médullaire, la baisse de l'hémoglobine et/ou des plaquettes nécessite plus rarement l'arrêt ou

la diminution du traitement. L'élévation des enzymes hépatiques est fréquente, elle ne doit faire interrompre le traitement que si elle est supérieure à dix fois la normale. En cas de persistance de leur élévation, il faut rechercher une hépatite auto-immune. L'élévation de la créatinine et de l'urée avec parfois protéinurie est rare et bien tolérée.

INTERLEUKINE 2 (PROLEUKIN®)

L'interleukine 2 recombinante a une AMM dans le traitement du cancer du rein métastasé mais pas en hématologie. Divers essais ont cherché à mettre en évidence une efficacité en hématologie, notamment dans les leucémies myéloblastiques, sans démonstration.

POUR EN SAVOIR PLUS

Aaori LSN, Bigkuys Hn, Caleron DA et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the icidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer, 2011 ; *47* : 8-32.

Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: A follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR). Blood, 2005 ; *106* : 3343-3347.

Casadevall N, Durieux P, Dubois S et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: A randomized, controlled trial. Blood, 2004 ; *104* : 321-327.

Hasselbalch HC, Kiladjian JJ, Silver RT. Interferon alfa in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. J Clin Oncol, 2011 ; *59* : 564-565.

Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other "follow-on" biologics: update on the European experiences. Am J Hematol, 2010 ; *85* : 771-780.

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. Blood, 2010 ; *118* : 4045-4059.

Steensma DP, Loprinzi CL. Erythropoietin in cancer patients: A matter of life and death? J Clin Oncol, 2005 ; *23* : 5865-5868.

Chapitre 10

Greffes de cellules souches hématopoïétiques

A. Buzyn

On distingue les autogreffes des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en raison de leurs différences d'action thérapeutique et de complications. L'autogreffe de CSH permet uniquement de diminuer la durée d'aplasie après la réalisation d'une chimiothérapie intensive et son action repose donc sur la chimiothérapie du conditionnement. Elle est par définition réservée aux maladies chimiosensibles (essentiellement lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, myélome et parfois leucémie aiguë) et est grevée d'une faible mortalité (< 5 p. 100). À l'inverse, l'allogreffe est nettement plus toxique et son rôle thérapeutique repose non seulement sur le remplacement d'une hématopoïèse malade par un greffon de CSH sain, sur l'efficacité du conditionnement sur la pathologie, mais surtout par une activité immunologique du greffon contre la pathologie maligne, appelé effet *Graft versus Tumor* (GVT) ou *Graft versus Leukemia* (GVL).

L'allogreffe de CSH s'est développée depuis les années 1975 et sa pratique s'est considérablement modifiée ces dernières années avec l'avènement de nouvelles substances immunosuppressives permettant d'effectuer des conditionnements moins toxiques et la possibilité de trouver des donneurs alternatifs (donneurs du fichier, sang placentaire, donneurs haplo-identiques) pour les patients n'ayant pas de donneur HLA compatible dans leur fratrie. La réalisation d'une allogreffe se déroule en différentes étapes dont la plus difficile consiste souvent à poser l'indication, en raison de la lourde morbidité et mortalité qui reste encore associée à cette thérapeutique.

CONDITIONNEMENTS DES GREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Principes

La préparation du patient pour la greffe de CSH s'appelle le conditionnement. Le conditionnement idéal serait celui qui permettrait d'éradiquer les cellules malignes résiduelles, avec une toxicité modérée, sans mortalité, et pour les greffes allogéniques, ayant un effet immunosuppresseur suffisant pour assurer la prise de la greffe en évitant tout rejet. Ce conditionnement idéal n'existe pas, bien que des progrès aient été réalisés pour définir pour chaque pathologie, le conditionnement le plus adapté.

Pour les allogreffes, le choix du conditionnement repose sur de nombreux facteurs : pathologie, antécédents et âge du patient, type de greffon, disparité HLA. Les conditionnements myélo-ablatifs dits « classiques » sont réservés aux patients plus jeunes alors que les conditionnements non myélo-ablatifs, dits atténués, reposant sur une immunosuppression intense, ont été développés initialement pour les patients plus âgés ou atteints de comorbidités, ne pouvant supporter une chimiothérapie intensive ou une aplasie profonde et prolongée. Les choix étant surtout affaire d'école, nous listerons les conditionnements les plus communément utilisés dans la littérature.

Méthodes

Médicaments

Trois effets sont recherchés et les produits utilisés exercent plus ou moins l'une de ces trois activités (tableau 10-I) :

— effet myélo-ablatif : destruction de l'hématopoïèse résiduelle pour « faire de la place », afin de favoriser la prise du greffon médullaire (busulfan, thiotépa) ;

— activité immunosuppressive pour éviter le rejet du greffon (uniquement dans le cas des greffes allogéniques) (cyclophosphamide, sérum antilymphocytaire [SAL], Campath®, fludarabine) ;

— activité antileucémique ou antitumorale : la chimiothérapie choisie dépend évidemment du type de cellules tumorales à éradiquer (étoposide, melphalan…).

Cette distinction est toutefois très schématique et le busulfan par exemple a aussi une activité antitumorale marquée.

Lors des conditionnements classiques, dits myélo-ablatifs, les chimiothérapies sont généralement utilisées à très fortes doses provoquant des aplasies profondes prolongées, le plus souvent irréversibles

Tableau 10-I **Principe guidant le choix des médicaments utilisés dans le conditionnement des greffes.**

Activité recherchée	**Pathologies**			
	Leucémie aiguë ou chronique	**Aplasie médullaire idiopathique**	**Déficit immunitaire congénital**	**Maladie constitution-nelle à moelle riche**
Myélo-ablative	+++	–	+++	+++
Immuno-suppressive	++	+++	–	++
Antitumorale	+++	–	–	–

et exposant à des toxicités particulières. Les principales associations de produits utilisés dans les conditionnements sont présentées dans le tableau 10-II. Elles dépendent de la maladie traitée.

Irradiation corporelle totale

L'irradiation corporelle totale ou ICT (souvent appelée TBI pour *Total Body Irradiation*) exerce les trois activités et sert souvent de base au conditionnement myélo-ablatif, en particulier des allo-greffes.

L'ICT est pratiquée soit à 10 Gy en une seule fraction sur une journée, soit entre 10 et 14 Gy (généralement 12) en 6 fractions sur 3 jours.

L'ICT en dose unique expose à un risque de convulsion, de fièvre élevée et à une intolérance digestive majeure. Elle est effectuée en présence d'un médecin et d'une infirmière. Il faut toujours associer dans la perfusion tout au long de la journée :

— clonazépam (Rivotril®) ;
— anti-5-HT_3 (*voir* p. 457) ;
— paracétamol (Pro-Dafalgan®).

Chez les patients âgés (> 55 ans), on l'utilise dans les conditionnements d'autogreffe à la dose de 8 Gy en monodose ou 10 Gy en hexafractionnée, qui est moins toxique.

L'ICT n'est pas pratiquée chez les enfants de moins de 4 ans en raison de sa toxicité sur le système nerveux central, avec un risque de retard de développement mental. Elle entraîne des troubles de croissance chez l'enfant.

Chez l'adulte, elle entraîne une stérilité définitive, des endocrinopathies et des cataractes fréquentes.

Tableau 10-II **Exemples de conditionnements et leurs indications.**

Nom	Produits	Doses	Délai/J0	Indications	Type de greffe
ATG/CY	SAL lapin (Thymoglobuline®)	5 mg/kg/j	J-10 à J-6	Aplasies médullaires	Allogreffe
	EDX	50 mg/kg/j	J-6 à J-3		
BEAM	Carmustine	300 mg/m²/j	J-6	Lymphomes Maladies de Hodgkin	Autogreffe
	Étoposide	100 mg/m² × 2/j	J-6 à J-3		
	Cytarabine	100 mg/m² × 2/j	J-6 à J-3		
	Melphalan	140 mg/m²	J-2		
BU/CY (Santos)	Busilvex® (Busulfan) IV	0,8 mg/kg × 4/j	J-11 à J-8	Leucémies aiguës	Auto- ou allogreffe
	EDX (cyclophosphamide)	50 mg/kg/j	J-6 à J-3	Leucémie myéloïde chronique/Syndrome myélodysplasique	
ICT/CY	ICT	12 Gy	J-7 à J-5	Leucémies aiguës/ Syndrome myélodysplasique	Auto- ou allogreffe
	EDX (cyclophosphamide)	60 mg/kg/j	J-4 et J-3		
TAM12	ICT	10 Gy	J-8 à J-6	Leucémie aiguë lymphoblastique	Auto- ou allogreffe
	Cytarabine	2 g/m² en 3 h × 2/j	J-5, J-4, J-3	Lymphone non hodgkinien du manteau	
	Melphalan	140 mg/m²	J-2		

Tableau 10-II (*suite*)

Nom	Produits	Doses	Délai/J0	Indications	Type de greffe
« Séquentiel »	Fludarabine	30 mg/m^2	J-14 à J-11	Leucémie aiguë myéloïde non en rémission complète	Allogreffe
	Cytarabine	2 000 mg/m^2	J-14 à J-11		
	Amsacrine	100 mg/m^2	J-14 à J-11		
	Busilvex® (Busulfan)	0,8 mg/kg	J-7 à J-4		
	SAL lapin (Thymoglobuline®)	6 mg/kg	J-3 à J-1		
Fluda/ICT 2 Gy (NMA*)	ICT	2 Gy	J-1	Lymphomes Myélomes	Allogreffe
	Fludarabine	30 mg/m^2	J-4 à J-2		
Fluda/BU/ATG (NMA*)	Fludarabine	30 mg/m^2	J-5 à J-1	Hémopathies lymphoïdes ou myéloïdes	Allogreffe géno-identique
	Busilvex® (Busulfan)	0,8 mg/kg	J-4 et J-3		
	SAL lapin (Thymoglobuline®)	2,5 mg/kg/j	J-2 à J-1		

* NMA = non myélo-ablatif, ce qui signifie que l'aplasie peut être très peu sévère et de courte durée.
ICT : irradiation corporelle totale. SAL : sérum antilymphocytaire.

Elle expose au risque de fibrose pulmonaire au-delà de 10 Gy en une fraction ou 14 Gy fractionnés malgré la mise en place constante d'une protection pulmonaire.

Principaux conditionnements (*voir* tableau 10-II)

Conditionnements d'allogreffes

Ils contiennent classiquement une molécule immunosuppressive pour favoriser la prise de greffe.

Les aplasies médullaires idiopathiques sont conditionnées par SAL, cyclophosphamide ou irradiation lymphoïde totale, souvent en association à de faibles doses de busulfan. Les patients atteints de maladie de Fanconi sont très sensibles aux radiations et reçoivent des conditionnements allégés.

Les hémopathies malignes standard (leucémie myéloïde chronique, leucémie aiguë en première rémission complète) sont généralement conditionnées avec ICT-cyclophosphamide ou busulfan-cyclophosphamide.

Les hémopathies malignes à un stade avancé ont généralement un conditionnement classique qui peut parfois être renforcé par de l'étoposide, du thiotépa, du melphalan, de la cytarabine à forte dose ou du busulfan. Cependant, l'alourdissement du conditionnement est une approche qui tend à diminuer au profit des conditionnements qui favorisent l'effet GVT.

Les conditionnements non myélo-ablatifs ont vu leur essor depuis quelques années, permettant d'allogreffer des patients plus âgés (50-70 ans) ou en mauvais état général. Le principe repose sur un traitement essentiellement immunosuppresseur (fludarabine ou SAL) permettant d'assurer une prise lymphoïde et donc d'instaurer un chimérisme mixte transitoire, les lymphocytes du donneur ayant pour rôle de favoriser la prise myéloïde par éradication progressive de l'hématopoïèse du receveur. Ils peuvent être totalement non myélo-ablatifs comme l'association de ICT 2 Gy/fludarabine préconisée par l'équipe de Seattle, permettant de greffer certains patients en ambulatoire, ou bien faiblement myélo-ablatifs comme l'association du busulfan/fludarabine/SAL. D'autres, simplement atténués utilisent l'ICT à 6 Gy ou le melphalan, ou le cyclophosphamide. De très nombreux protocoles sont en cours pour évaluer leur place respective dans les stratégies thérapeutiques des différentes pathologies hématologiques. Il est difficile pour l'instant d'en recommander un plus que l'autre.

> Dans le cadre de la procédure d'accréditation Européenne « JACIE » tous les services disposent des descriptions détaillées et informatisées des différents protocoles de conditionnement et de prévention de la GVH.

Conditionnements d'autogreffe

Ils peuvent être myélo-ablatifs comme la plupart des conditionnements d'allogreffe lorsqu'ils visent à traiter des patients atteints de leucémies aiguës ou de myélomes. En revanche, les patients atteints de lymphome non hodgkinien, de maladie de Hodgkin ou de tumeurs solides bénéficient généralement de conditionnements non myélo-ablatifs de type BEAM, CBV, BACT qui permettraient une reprise de l'hématopoïèse autologue autour de J40 en l'absence de greffon autologue. L'injection de cellules souches hématopoïétiques autologues permet de réduire considérablement la durée de l'aplasie (vers J15 en général) et donc les risques.

Toxicité

La toxicité dépend des produits et des doses utilisées lors du conditionnement.

Toxicité cardiaque

Elle se voit avec le cyclophosphamide à forte dose dans 5 à 10 p. 100 des cas. Au moment de l'injection, peuvent survenir des troubles du rythme supraventriculaire, souvent peu sévères et réductibles sous amiodarone, mais nécessitant une surveillance par scope.

À plus long terme (quelques semaines), on peut craindre une défaillance cardiaque ou le développement d'une péricardite plus ou moins sévère. Le seuil de 200 mg/kg semble être retenu pour le risque cardiaque. Une fraction d'éjection inférieure à 50 p. 100 augmente le risque de cardiotoxicité et est une contre-indication à la greffe à conditionnement standard.

La carmustine est également décrite comme ayant une toxicité cardiaque.

Cystite hémorragique

La plus fréquente des complications liée au cyclophosphamide à forte dose (70 p. 100 des patients) survient dans les trois premiers mois et est due à la toxicité de l'acroléine (métabolite du cyclophosphamide). L'utilisation systématique d'une hyperhydratation avec diurèse forcée lors de la perfusion de cyclophosphamide et de mesna dose pour dose qui chélate dans l'urine le métabolite toxique permet de réduire considérablement l'incidence de cette complication (< 10 p. 100).

Une fois que cette complication se déclare, il n'y a pas de traitement spécifique en dehors de l'irrigation vésicale et de la correction d'une éventuelle thrombopénie.

On retrouve fréquemment la présence de certains virus (BK virus surtout, adénovirus et CMV) secondaire à l'immunosuppression au cours des cystites hémorragiques tardives après allogreffe. Le rôle imputé à la chimiothérapie pour expliquer les cystites tend donc à diminuer.

Toxicité rénale

L'ICT, le cisplatine, l'ifosfamide et le cyclophosphamide sont néphrotoxiques.

Le syndrome de lyse, l'utilisation d'antibiotiques néphrotoxiques ou de la ciclosporine sont des facteurs favorisants. La nécessité de recourir à l'épuration extrarénale au cours d'une greffe de CSH est de très mauvais pronostic avec une mortalité d'environ 80 p. 100. Cependant, la toxicité rénale isolée au cours d'un conditionnement de greffe est rare (5 p. 100). Les patients développant une défaillance rénale sévère ont en général une défaillance multiviscérale et en particulier hépatique associée.

Toxicité pulmonaire

Les pneumopathies non infectieuses surviennent chez environ 10 p. 100 des patients greffés (allo- ou autogreffe). Ces pneumopathies sont généralement dyspnéisantes, hypoxémiantes, et associées à un infiltrat diffus interstitiel. Elles représentent la cause la plus fréquente de pneumopathie interstitielle dans le premier mois qui suit la greffe. Leur fréquence tend à diminuer avec l'usage systématique de caches pulmonaires à 8 Gy au cours de l'ICT.

L'irradiation corporelle totale, le busulfan, la carmustine et, à un moindre degré, le cyclophosphamide ont une toxicité pulmonaire directe. C'est la raison pour laquelle des explorations fonctionnelles respiratoires sont systématiquement réalisées lors du bilan prégreffe. Le risque de pneumopathie interstitielle est le facteur limitant principal de l'augmentation des doses d'irradiation.

Le lavage broncho-alvéolaire est essentiel pour différencier une atteinte par des agents infectieux (CMV, *Pneumocystis carinii*, toxoplasme) d'une atteinte toxique.

Certaines pneumopathies interstitielles lentement progressives, évoluant vers la fibrose, peuvent se développer plusieurs années après la greffe, se traduisant par un syndrome restrictif, le traitement étant alors la greffe pulmonaire. Si la pneumopathie interstitielle nécessite une ventilation assistée, le pronostic est effroyable avec une mortalité d'environ 95 p. 100 bien que 20 p. 100 des patients puissent être extubés après corticothérapie à forte dose.

Les diagnostics différentiels sont la maladie veino-occlusive du poumon, les pneumopathies interstitielles infectieuses, la pneumopathie interstitielle immuno-allergique au méthotrexate, ou la protéinose alvéolaire.

Mucite

L'incidence de la toxicité sur la muqueuse buccale de la plupart des conditionnements est de 90 p. 100. L'apparition de la mucite est concomitante à la survenue de la neutropénie.

L'ICT, le busulfan, l'étoposide et le thiotépa sont fréquemment cités comme responsables et la sévérité de l'atteinte dépend des doses utilisées. Les conditionnements utilisés dans les autogreffes pour lymphomes ou tumeurs solides, utilisant de la carmustine, du cisplatine ou du cyclophosphamide donnent peu de mucites. La prévention de la GVH dans les allogreffes par le méthotrexate accroît considérablement le risque.

Les mucites entraînent rarement le décès des patients, mais nécessitent des antalgiques majeurs car la douleur est extrême. Les surinfections par des bactéries, *Candida* ou par le virus Herpes simplex sont fréquentes et aggravent les lésions toxiques. Un risque rare, mais grave est l'obturation des voies aériennes supérieures par des caillots de fibrine lorsque la mucite est hémorragique.

Les patients greffés doivent donc recevoir des soins buccaux plusieurs fois par jour : bains de bouche à base de bicarbonate de sodium (plus ou moins Hextril® avant l'apparition de lésions ulcérées). Les douleurs liées à cette mucite sont en pratique la principale préoccupation des patients et de l'équipe soignante lorsque la greffe se déroule d'autre part sans complication. Elle dure généralement une dizaine de jours et débute quelques jours après la fin du conditionnement. Avec les greffes de cellules souches périphériques collectées après facteurs de croissance, il n'est pas rare de voir la sortie d'aplasie survenir avant la guérison de la mucite et de devoir garder le patient hospitalisé du fait de cette dernière. Il est indispensable de prévenir les patients de cette complication. Les bains de bouche antalgiques (Ulcar®, acide acétylsalicylique, morphine, bleu de méthylène) sont parfois apaisants. La morphine base en IV continu est régulièrement prescrite à des doses croissantes de 0,25 à 1,5 mg/kg/j, en prenant garde au ralentissement du transit intestinal et à une éventuelle insuffisance ventilatoire secondaire.

Les traitements préventifs des surinfections (Fungizone® sirop, et aciclovir) sont indispensables dès que les patients deviennent neutropéniques.

Toxicité cutanée

L'ICT est fréquemment responsable d'un érythème et d'une hyperpigmentation qui dure quelques mois. La cytarabine, le thiotépa, la carmustine, le busulfan et l'étoposide sont responsables d'atteintes cutanées toxiques variées. Les métabolites du thiotépa éliminés par la sueur restent toxiques longtemps et c'est pourquoi il est conseillé de changer le linge fréquemment et de doucher les patients lorsque la dose de thiotépa dépasse 700 mg/m^2.

La biopsie cutanée a peu d'intérêt diagnostique car, dans les trois premières semaines de la greffe, la peau est le siège de lésions non spécifiques inflammatoires et il est souvent difficile de différencier une toxicité d'une GVH aiguë, d'une folliculite ou d'une allergie médicamenteuse à l'examen anatomopathologique.

L'aspect toxique le plus fréquemment rencontré est celui d'un érythème non prurigineux avec de l'œdème, puis un décollement bulleux.

Les corticoïdes par voie parentérale peuvent apporter un bénéfice.

Maladie veino-occlusive du foie

Voir p. 556-557.

Micro-angiopathie thrombotique

C'est une complication multifactorielle de la greffe de moelle où interviennent la GVH, le conditionnement, les immunosuppresseurs (ciclosporine), les infections (CMV). Le tableau est souvent dégradé. Ces échanges plasmotiques sont inefficaces.

Complications à long terme

Les complications à long terme dépendent à l'évidence des produits utilisés. La plupart des conditionnements standard de greffe entraînent une stérilité définitive. Les conditionnements non myélo-ablatifs pourraient présenter un intérêt pour préserver la fertilité si l'on pouvait apporter la preuve de leur équivalence en termes d'effet antitumoral et donc de survie chez les jeunes.

Les conditionnements utilisant l'ICT se compliquent d'endocrinopathies (insuffisances thyroïdienne ou antéhypophysaire), de fibrose pulmonaire, de toxicité coronaire (avec un risque accru d'infarctus du myocarde) et de cataracte (risque non négligeable à 5 ou 10 ans post-greffe). Avec le recul, on voit également apparaître un nombre important de tumeurs solides chez les patients ayant eu une irradiation (ICT ou irradiation lymphoïde totale), qui sont essentiellement des carcinomes. Les patients se plaignent de troubles de la mémoire, de l'attention et des fonctions cognitives.

Chez les enfants : un retard de croissance peut être observé chez des enfants de moins de 4 ans, ou ayant eu une radiothérapie sur l'encéphale avant la greffe. Chez les jeunes filles, on observe régulièrement un arrêt de la puberté, nécessitant un traitement hormonal substitutif.

Sur le plan neurologique, la leucoencéphalite démyélinisante est une complication gravissime mais exceptionnelle observée chez des enfants ayant eu une radiothérapie encéphalique et de nombreuses

ponctions lombaires thérapeutiques avant la greffe. Chez les enfants on peut également observer un retard intellectuel.

CHOIX DU GREFFON ET DU DONNEUR

Différents types de greffons

Le greffon peut être prélevé dans la moelle osseuse du donneur sous anesthésie générale, dans le sang périphérique (CSP) après stimulation du donneur par un facteur de croissance hématopoïétique ou peut être du sang placentaire congelé (unité de sang placentaire USP) (*voir* chapitre 13). Selon sa provenance, le contenu cellulaire va différer quantitativement et qualitativement et donc avoir des avantages ou des inconvénients variés. Les greffons de moelle osseuse contiennent moins de CSH CD34+ que les greffons de CSP, ce qui limitait jusqu'à présent leur utilisation aux greffes à conditionnement myélo-ablatif mais cette limitation semble être remise en cause par la littérature récente. Après conditionnement non myélo-ablatif, on privilégie en général un greffon de CSP à de la moelle osseuse en raison du risque de non-prise. Ce risque de non-prise ou rejet est également expliqué par le fait que les greffons de CSP contiennent environ 10 fois plus de lymphocytes T matures que les greffons de moelle osseuse, ces cellules intervenant dans l'établissement d'un chimérisme mixte rapide. En revanche, les greffes de CSP en raison de ce contenu riche en lymphocytes T matures, ayant de plus une orientation cytokinique Th2 par l'action du G-CSF utilisé pour le recueil, sont associées à un risque élevé de GVH chronique étendue confirmé par la majorité des études randomisées. Ils sont donc réservés aux conditionnements non myélo-ablatifs ou aux patients ayant un risque de rechute élevé, pour lesquels on espère le développement d'une GVH chronique statistiquement associée à un effet GVL. De plus en plus de travaux suggèrent que l'utilisation de moelle osseuse après conditionnement non myélo-ablatif serait associée à une meilleure survie lorsque les donneurs ne sont pas apparentés en raison du moindre risque de GVH chronique extensive.

Les greffons de CSP contiennent également des cellules hématopoïétiques ayant débuté leur différenciation chez le donneur au cours des 5 jours de traitement par le G-CSF. Cette maturité relative du greffon raccourcit la durée d'aplasie d'environ 1 semaine par rapport aux greffons de moelle osseuse, ce qui peut avoir un intérêt chez des patients greffés avec des problèmes infectieux non contrôlés (aspergillose pulmonaire par exemple). Enfin, la reconstitution plaquettaire est nettement plus rapide avec les CSP, ce qui peut avoir un intérêt chez des patients à haut risque hémorragique.

Une manipulation nécessaire du greffon peut également intervenir dans le choix. Une désérythrocytation de la moelle osseuse est par-

fois nécessaire lors d'une incompatibilité ABO Rh entre le donneur et le receveur faisant perdre environ 30 p. 100 des cellules dont des CSH. Celle-ci n'est jamais nécessaire avec les CSP, car la cytaphérèse exclut la majorité des érythrocytes du greffon.

La richesse optimale du greffon a été déterminée par des études de survie sur un nombre important de patients. Un greffon de moelle osseuse doit contenir au minimum 2×10^8 cellules mononucléées par kilogramme de poids du receveur. En cas de manipulation, il faut y ajouter les 30 p. 100 de cellules supplémentaires qui seront perdues. Pour les greffes de CSP, ce calcul est fait sur la base des CD34+ dont la richesse doit être comprise idéalement entre 3 et 8×10^6/kg de poids. Au-delà de ce chiffre, on observe un impact négatif sur la survie dont le mécanisme n'est pas clairement identifié. Ces données sont purement statistiques et essentiellement fondées sur la survie et l'on peut observer des prises de greffe avec des greffons pauvres.

Enfin, et de façon évidente, le choix des CSP ou de la moelle osseuse est dicté par l'état clinique du donneur, par ses antécédents (thromboemboliques ou cardiaques en particulier) ou par ses choix personnels. Les recueils de CSP sous G-CSF sont en effet réservés aux donneurs de moins 60 ans (AMM du produit) en raison du risque vasculaire encouru au moment où ils sont hyperleucocytaires. De plus, l'hypovolémie efficace au moment du prélèvement par cytaphérèse les expose à l'angor en cas d'antécédent cardiaque. Parallèlement, certains donneurs peuvent avoir une CI à l'anesthésie générale.

Donneurs alternatifs

En l'absence de donneur HLA-compatible intrafamilial, on peut recourir à des donneurs dits alternatifs. En premier choix, on peut rechercher un donneur sur le fichier des donneurs volontaires qui comprend plus de 13 millions d'inscrits à travers le monde. Cette recherche est généralement fructueuse et rapide pour les patients d'origine caucasienne ayant un typage fréquent dans le fichier (haplotypes conservés ou ancestraux). À l'inverse, elle peut mettre des mois ou ne jamais aboutir en cas de typage rare, et il faut parfois se contenter d'un donneur avec une incompatibilité sur un Ag. La compatibilité recherchée figure sur les loci A-B-C DRB1 et DQB1. En l'absence de donneur 10/10 compatible, on privilégie souvent les incompatibilités de classe I aux incompatibilités DRB1. Il n'est pas recommandé de réaliser des greffes avec plus de 1 incompatibilité en raison du risque important de non prise et surtout de GVH sévère. Devant la lenteur relative inhérente à la recherche d'un donneur vivant (convocation des donneurs, envoi des prélèvements au centre receveur pour compléments de typage…), certains, en fonction de l'urgence

liée à la pathologie du receveur, favorisent des greffes à partir de sang placentaire. En effet, les unités de sang placentaire sont déjà congelées et typées permettant de réaliser ce type de greffe plus rapidement. De plus, l'immaturité des lymphocytes T contenus dans le sang placentaire (95 p. 100 de lymphocytes T naïfs) et la richesse en CSH très immatures rendent le déroulement de ces greffes particulier par rapport aux autres greffons. Après un conditionnement myélo-ablatif, l'aplasie est très prolongée jusqu'à classiquement 40 jours après la greffe et la reconstitution plaquettaire est très lente. En revanche, il apparaît maintenant clairement que le risque de GVH est moindre qu'avec un donneur vivant. L'interrogation subsiste sur l'effet GVL. Est-il diminué en raison du faible risque de GVH et de l'immaturité des greffons ? Cela ne semble pas être le cas dans les premières études publiées dans les hémopathies malignes. Ce faible risque de GVH se traduit par la possibilité de réaliser ces greffes à partir d'unités partiellement incompatibles sur un nombre plus élevé de loci. On accepte deux incompatibilités sur une détermination du HLA réalisée sur les allèles A et B en sérologie et DRB1 en biologie moléculaire. En revanche, le contenu du greffon en cellules mononucléées influe considérablement sur la prise et doit être au minimum de 3×10^7 cellules par kilogramme, ce qui n'est pas aisé à trouver pour les patients adultes de plus de 60 kg. Plus le nombre d'incompatibilités est important, plus la richesse du greffon doit être élevée afin de compenser le risque de non-prise. Des essais de greffes associant 2 unités de sang plaquettaire sont en cours d'évaluation chez l'adulte et semblent prometteurs.

Enfin, en l'absence de donneur ou de sang placentaire identifié, il est possible de recourir à des donneurs intrafamiliaux haplo-compatibles (parents, enfants ou fratrie), c'est-à-dire n'ayant qu'un haplotype en commun avec le patient. En raison du risque de GVH subaiguë et toujours létale avec ce type de donneur, il est indispensable de ne réinjecter que des CSH CD34+ et de se débarrasser des lymphocytes T matures par le biais d'un tri CD34+ éliminant au moins 3 Log de lymphocytes T du greffon. Le risque de non-prise lié à l'absence de lymphocytes T doit être contrebalancé par un apport massif de cellules CD34 obtenues par plusieurs cytaphérèses du donneur et, jusqu'à présent, justifiait un conditionnement particulièrement lourd (immunosuppresseur et myélo-ablatif) comprenant une ICT, du thiotépa, du SAL. Des essais après conditionnement non myélo-ablatifs semblent intéressants. Ces greffes se sont développées initialement pour les enfants atteints de déficits immunitaires congénitaux. Elles ont progressivement été réalisées par quelques équipes spécialisées chez les adultes avec des résultats très controversés, mais généralement considérés comme assez médiocres en raison de la profondeur du déficit immunitaire persistant plusieurs années après la greffe responsable d'une mortalité infectieuse très spécifique. Elles sont donc réservées à des patients plutôt jeunes, atteints de pathologie à très haut risque et devraient être pratiquées dans des centres spécialisés dans le cadre de protocoles.

MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE

La maladie du greffon contre l'hôte est la principale complication de l'allogreffe. Elle est très spécifique à cette thérapeutique même si elle peut parfois être rencontrée dans d'autres circonstances.

Définition

Les premières réactions du greffon contre l'hôte (GVH, *Graft versus Host*) ont été observées chez l'homme après greffe de moelle osseuse allogénique et après transfusion de produits sanguins non irradiés chez des enfants immunodéprimés.

Les critères pour la survenue d'une GVH ont été définis par Billingham en 1966 :

— la greffe doit contenir des cellules immunocompétentes ;

— le receveur doit posséder des allo-antigènes absents chez le donneur pour apparaître comme étrangers à la greffe et pour pouvoir engendrer une réponse immunitaire ;

— le receveur doit être incapable de produire lui-même une réponse immunitaire contre le greffon.

On voit ainsi quelles peuvent être les situations favorisantes. Il s'agit essentiellement de la transplantation d'organe (grêle > foie > cœur-poumons), la greffe de CSH allogéniques, le passage sanguin materno-fœtal, la transfusion de produits sanguins labiles non irradiés chez un immunodéprimé.

Physiopathologie

Les antigènes reconnus dans la réponse allogénique peuvent être les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou II ou des antigènes mineurs d'histocompatibilité. Ces derniers sont issus des polymorphismes protéiques qui existent entre le donneur et le receveur.

Dans le cas de la greffe de CSH, les lymphocytes T matures présents dans le greffon médullaire ou provenant de la cellule souche hématopoïétique reconnaissent un allo-antigène présenté par une cellule présentatrice professionnelle, sont activés et prolifèrent de façon exponentielle. La réponse immune classique dans le contexte de la GVH aiguë est de type Th1. Les lymphocytes T activés libèrent alors des cytokines responsables de la lyse des cellules cibles exprimant cet antigène et recrutent d'autres cellules effectrices (lymphocytes T cytotoxiques et peut-être lymphocytes NK). Les cytokines pro-apoptotiques jouent également un rôle localement. Les tissus

cibles sont essentiellement les épithéliums de la peau, du foie et du tube digestif.

Une GVH aiguë post-transfusionnelle peut survenir chez des sujets parfaitement immunocompétents si le sang transfusé est homozygote pour un haplotype présent chez le receveur. Il est prudent d'éviter les transfusions intrafamiliales qui favorisent ce type de situation, et d'éviter les donneurs de sang homozygotes pour des antigènes du CMH. On peut également observer des GVH post-transfusionnelles chez des patients fortement immunodéprimés en dehors des situations de greffe, patients atteints de maladie de Hodgkin, de leucémie lymphoïde chronique sévère ou de déficits immunitaires congénitaux. Ce type de situation est évité par l'irradiation des produits sanguins (de 15 à 35 Gy) qui prévient la prolifération des lymphocytes activés sans effet sur les autres lignées.

Facteurs de risque au cours des greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

Disparité HLA

Avec par ordre de risque croissant :
- greffe géno-identique (intrafamiliale) ;
- greffe phéno-identique (donneur non apparenté) ;
- un locus incompatible ;
- deux locus incompatibles ;
- greffe haplo-identique (entre parents et enfants).

Différence de sexe entre donneur et receveur

Il existe des antigènes mineurs portés par le locus HY et le risque est donc maximal lorsqu'un receveur masculin reçoit la moelle d'une donneuse.

Allo-immunisation antérieure du donneur

Le risque augmente lorsque la donneuse est multipare ou lorsque le donneur a été multitransfusé.

Âge du receveur

Le risque augmente progressivement avec l'âge du receveur. L'incidence des GVH en situation géno-identique est de 20 p. 100 avant 20 ans, de 30 p. 100 entre 40 et 50 ans, et de 80 p. 100 au-delà de 50 ans.

Statut vis-à-vis du cytomégalovirus (CMV)

Le risque de faire une GVH aiguë sévère est plus important chez les patients séropositifs pour le CMV ou recevant une greffe d'un donneur séropositif. Il existe en effet un « cercle vicieux » entre les infections à CMV et la GVH, car certains antigènes du CMV miment des antigènes de classe I. D'autre part, un certain nombre de cytokines inflammatoires sécrétées au cours des infections virales peuvent favoriser le recrutement de lymphocytes alloréactifs.

Influence du traitement

L'incidence des GVH aiguës varie avec l'efficacité du traitement immunosuppresseur préventif. Ce dernier repose essentiellement sur trois molécules : les corticostéroïdes, la ciclosporine A et le méthotrexate à faible dose donné à J1, J3, J6 et éventuellement J11 de l'allogreffe. Le risque de GVH est minimal lorsque ces trois molécules sont associées.

Une irradiation corporelle totale dans le conditionnement de greffe semble augmenter le risque de GVH par rapport à un conditionnement de chimiothérapie seule. Plus le conditionnement est lourd, plus le risque de GVH est important. À l'inverse, l'usage du SAL dans le conditionnement diminue le risque.

Il n'existe pas de test prédictif permettant de quantifier le risque de GVH qui soit applicable en routine.

Manifestations cliniques

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë

Les signes apparaissent en général en sortie d'aplasie, mais peuvent survenir tardivement, classiquement jusqu'au troisième mois de la greffe. Au-delà de J100, il s'agit plus fréquemment d'une GVH chronique dont la physiopathologie diffère un peu. Il peut cependant apparaître des GVH aiguës tardives (après 3 mois).

Les signes sont essentiellement cutanés, digestifs et hépatiques. Il existe une codification de la sévérité de l'atteinte des organes cibles (tableau 10-III) et une autre des grades de sévérité de la GVH (tableau 10-IV).

Atteinte cutanée. La peau est le siège d'un érythème maculo-papulo-prurigineux atteignant les paumes et les plantes, les orifices ou les points de ponction, qui peut aller jusqu'au décollement en lambeaux dans les GVH de grade IV et justifier des mesures thérapeutiques identiques à celles nécessaires aux grands brûlés. Les premières lésions siègent généralement derrière les oreilles, au niveau de

Tableau 10-III **Code de sévérité de l'atteinte des organes cibles dans la GVH aiguë.**

Sévérité	Peau	Foie	Tube digestif
+	Rash < 25 p. 100 de la surface corporelle	Bilirubine : 17 à 50 µmol/l	Diarrhée > 500 ml/24 h
++	Rash : 25 à 50 p. 100 de la surface corporelle	Bilirubine : 50 à 100 µmol/l	Diarrhée > 1 000 ml/24 h
+++	Rash généralisé	Bilirubine : 100 à 250 µmol/l	Diarrhée > 1 500 ml/24 h
++++	Épidermolyse bulleuse	Bilirubine : > 250 µmol/l	Douleurs abdominales sévères ou hémorragies digestives

Tableau 10-IV **Grades de sévérité de la GVH aiguë.**

Grade	Atteinte cutanée	Atteinte hépatique	Atteinte digestive	Altération de l'état général
I	+ à ++	0	0	0
II	+ à +++	+ foie ou tube digestif		Discrète
III	++ à +++	> ++ foie ou tube digestif		Marquée
IV	Toute atteinte > ++ avec retentissement sévère sur l'état général			Sévère

la nuque, des joues, et s'étendent progressivement sur l'ensemble du tronc et des membres. Les signes anatomopathologiques avant J100 sont peu spécifiques et peuvent s'apparenter à une toxidermie ou une atteinte virale et le diagnostic est donc essentiellement clinique.

Atteinte digestive. L'atteinte du tube digestif est marquée par une diarrhée aqueuse, inodore, verdâtre pouvant atteindre plusieurs litres par jour (ce qui justifie une réhydratation adaptée aux pertes). Elle n'est généralement pas sanglante, sauf dans les GVH de grade IV où il existe un décollement muqueux.

Atteinte hépatique. L'atteinte hépatique se traduit par une augmentation de la bilirubine conjuguée, des gamma-GT et des phospha-

tases alcalines. La cholestase est le symptôme prédominant, mais on peut, dans les GVH sévères, observer une élévation secondaire des transaminases. Le risque est l'évolution vers une insuffisance hépato-cellulaire.

Signes associés. Ces signes sont fréquemment associés à une fièvre à 38/38,5 °C et à une pancytopénie qui sont secondaires à la libération de cytokines pro-inflammatoires et en particulier le TNF. Plus rarement, on observe des conjonctivites, des œsophagites et des atteintes du tube digestif haut se traduisant par des nausées et des vomissements. Un syndrome de fuite capillaire majeur peut survenir dès la première semaine de la greffe au cours de greffes HLA incompatibles signant une GVH sévère précoce.

Maladie du greffon contre l'hôte chronique

La GVH chronique peut survenir de novo ou dans les suites d'une GVH aiguë, en général après J60 à J100 post-greffe. Les manifestations sont souvent auto-immunes du fait d'une réponse immune orientée de type Th2 et les signes cliniques diffèrent donc de ceux de la GVH aiguë. L'incidence est de 30 p. 100 dans les greffes HLA géno-identiques, et de 50 p. 100 dans les greffes phéno-identiques. Elle est très nettement augmentée au cours des greffes de CSP par rapport aux greffes de moelle osseuse. Les autres facteurs prédictifs de la survenue d'une GVH chronique sont la disparité HLA et l'âge du receveur.

Cliniquement, l'atteinte cutanée se caractérise par une fibrose, une sclérodermie, un lichen, des manifestations de vitiligo et une photosensibilité (lupus). On peut également observer des lésions de pemphigoïde bulleuse.

L'atteinte hépatique se traduit par une cholestase dont l'aspect histologique est celui de la cirrhose biliaire primitive. Une hypertension portale ou une cirrhose s'observent beaucoup plus rarement.

L'œil est le siège d'un syndrome sec et d'une kératoconjonctivite aseptique.

L'atteinte buccale est très fréquente se traduisant par un lichen et une sécheresse de la bouche. Le lichen chronique nécessite une surveillance en raison du risque de transformation en carcinome.

Les symptômes digestifs sont une diarrhée chronique avec un syndrome de malabsorption ou une malabsorption sans diarrhée. Le premier signe est un amaigrissement des patients qu'il convient de rechercher de façon très systématique lors du suivi.

L'atteinte pulmonaire typique est celle de la bronchiolite oblitérante (syndrome obstructif, manifestations asthmatiformes) observée aussi dans les greffes de poumon au cours des phénomènes de rejet. Cette bronchiolite est souvent résistante au traitement immunosuppresseur.

Enfin, on peut observer plus rarement des atteintes neuromusculaires de type polymyosite et myasthénie.

Ces GVH chroniques nécessitent la reprise d'un traitement immunosuppresseur. Elles s'accompagnent fréquemment d'un déficit immunitaire profond et les patients ont alors un risque de décès infectieux (tableau 10-V).

Traitement

Prévention

La prévention de la GVH repose sur le meilleur choix possible du donneur, sur le typage HLA, la sérologie CMV (négative si possible). Les greffes effectuées sous flux laminaire avec décontamination digestive diminuent le risque infectieux et semblent également diminuer le risque de GVH aiguë. Cela a pu être démontré pour les patients greffés pour aplasie médullaire idiopathique. Ces mesures sont toutefois insuffisantes. La meilleure prophylaxie de la GVH repose sur l'association méthotrexate, ciclosporine et corticoïdes avec une incidence de 10 p. 100 de GVH de grade supérieur à II dans les greffes géno-identiques contre 22 p. 100 pour l'association de deux molécules. Cependant, plus la prévention de la GVH est efficace, plus le risque de

Tableau 10-V **Infections bactériennes et fongiques rencontrées après la prise de greffe.**

	Greffe allogénique sans GVH	**Greffe allogénique avec GVH**	**Greffe autologue**
Infections précoces			
Staphylocoques	++	++	++
Candida sp.	++	+++	+
Aspergillus sp.	++	+++	+
Bacilles à Gram–	–	+	–
Bactéries encapsulées	–	+	–
Infections tardives			
Bactéries encapsulées	–	++	–
Candida sp.	–	+	–
Aspergillus sp.	–	+	–

rejet et de rechute augmente. Ainsi, en termes de survie, la meilleure prévention de la GVH repose sur la ciclosporine A donnée de J1 à J180 après l'allogreffe, associée à une cure de méthotrexate dite « courte » à J1, J3, J6 (et J11 selon les équipes). Les doses de ciclosporine sont de 2 à 4 mg/kg/j en IV et les doses de méthotrexate sont de 15 mg/m^2 à J1 et de 10 mg/m^2 à J3, J6 et J11 sans neutralisation par l'acide folinique. Après les conditionnements non myéloablatifs avec donneurs géno-identiques, l'association la plus utilisée est celle de ciclosporine 3 mg/kg/j et de mycophénolate mofétil (CellCept®) 30 mg/kg/j à deux fois, de J1 à J28.

La déplétion T a été largement utilisée dans les années 1980. Il s'agit d'un traitement in vitro du greffon afin d'éliminer les lymphocytes T matures. Ce traitement assure une excellente prévention de la maladie du greffon contre l'hôte, mais se complique malheureusement d'une incidence de rejet élevée (supérieure à 10 p. 100) et d'une suppression de l'effet GVL avec un risque de rechute important en particulier dans les leucémies. La déplétion T est actuellement en France réservée à des protocoles spécifiques.

Le sérum antilymphocytaire (*voir* p. 384) donné au cours du conditionnement permet de favoriser la prise de greffe et de réduire l'incidence de la GVH aiguë. Il est fréquemment utilisé dans les greffes à conditionnement atténué.

Traitement curatif de la GVH aiguë

Il repose sur l'augmentation du traitement immunosuppresseur. Dans un premier temps, il faut vérifier que la ciclosporinémie est dans la fourchette thérapeutique entre 200 et 400 ng/ml car une GVH peut se déclarer au moindre sous-dosage. Dès que le grade de la GVH est supérieur ou égal à II, une corticothérapie est instituée à 2 mg/kg/j en une prise. Il est souhaitable de traiter les GVH à cette dose quelle que soit leur sévérité, car il est ensuite difficile de « rattraper » une GVH initialement sous-traitée. En l'absence d'amélioration après 48 heures à 5 jours de traitement, il s'agit d'une GVH dite corticorésistante, de mauvais pronostic, nécessitant un renforcement thérapeutique. Les possibilités de traitement sont multiples et les choix varient selon les équipes car la littérature ne permet pas de trancher sur la meilleure attitude thérapeutique dans cette situation. Les attitudes les plus classiques sont une augmentation des doses de méthylprednisolone (SoluMédrol®) à 5 mg/kg/j ou des bolus de 20 mg/kg/j pendant 3 jours. Une GVH qui s'étend sous corticoïdes peut également être traitée par SAL pendant 5 jours à la dose de 3,5 mg/kg/j pour le SAL de lapin. Les résultats des bolus à 20 mg/kg ou du SAL semblent similaires en termes de réponse, mais on note une incidence de récidive légèrement plus élevée après SAL. Le taux de survie après SAL est cependant médiocre.

Les publications plus récentes suggèrent l'intérêt de l'adjonction d'un anticorps anti-récepteur à l'IL-2 (inolimomab, Leukotac®), dont le schéma thérapeutique est loin d'être défini et dont l'intérêt théorique est de détruire les lymphocytes T activés au cours de la réaction allogénique en épargnant les autres. D'autres favorisent l'adjonction d'immunosuppresseurs moins ciblés, tels que le mycophénolate mofétil (CellCept®) généralement utilisé à 2 g/j IV ou réparti en 3 ou 4 prises per os. Enfin, la rapamycine (Rapamune®), les anticorps anti-TNF, ou la photochimiothérapie extracorporelle sont en cours d'évaluation.

L'effet délétère principal de ces traitements est une aggravation du déficit immunitaire. Les bolus de corticoïdes ont également l'inconvénient d'entraîner une cachexie par hypercatabolisme protidique. Ils doivent être associés à un régime riche en protéines.

Traitement de la GVH chronique

Il repose sur l'association d'une corticothérapie (1 à 2 mg/kg/j) à la ciclosporine A (Néoral®, 2 à 4 mg/kg/j). D'autres molécules peuvent être ajoutées en cas de réponse médiocre : l'azathioprine (Imurel®, 1 à 4 cp/j) a progressivement été remplacé par le mycophénolate mofétil (CellCept®) qui appartient à la même famille thérapeutique. Le rituximab semble intéressant en permettant de réduire la réponse auto-immune. Il semble surtout efficace dans les atteintes cutanées. De même, l'imatinib (Glivec®), à faible dose (100 à 200 mg/j), par son action anti-PDGF-R, semble diminuer la fibrose dans les atteintes cutanées sclérodermiques. Le thalidomide est efficace lorsqu'il est utilisé à fortes doses (300 à 600 mg/j), ce qui est souvent mal toléré cliniquement. On utilisait autrefois des irradiations lymphoïdes totales ou de la PUVAthérapie sur la peau. Ces traitements ont progressivement été remplacés par la photochimiothérapie extracorporelle. Tous ces traitements ont donné ponctuellement des résultats intéressants, mais aucun n'a montré sa supériorité dans des études contrôlées.

Complications infectieuses (*voir* chapitre 12)

Le traitement de la GVH expose à des complications infectieuses sévères qui sont détaillées dans les chapitres précédents. Toute corticothérapie au long cours doit être associée à une prévention efficace de la pneumocystose par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim Forte®, 1 cp/j trois fois par semaine) ou, en cas d'intolérance, par atovaquone (Wellvone®) ou par aérosols d'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat® toutes les 3 semaines). Chez les patients à haut risque de réactivation d'une toxoplasmose (patients séropositifs pour la toxoplasmose) recevant une greffe d'un donneur séronégatif ou d'un donneur séropositif, la prévention repose également sur la triméthoprime-sulfaméthoxazole

(Bactrim Forte®) ou l'atovaquone (Wellvone®). Enfin, la réactivation du virus varicelle-zona (VZV) est systématiquement prévenue par 500 mg/j de valaciclovir (Zelitrex®, 1 comprimé/j) pendant au moins 2 ans.

Ces patients doivent donc être suivis étroitement, généralement en hôpital de jour dans les 2 mois qui suivent l'hospitalisation initiale, puis en consultation si l'état du patient le permet.

POUR EN SAVOIR PLUS

Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR. Thomas' hematopoietic cell transplantation. 1 vol, 3rd ed. Oxford, Blackwell Publishing, 2004, 1 563 pages.

Chao NJ, Chen BJ. Prophylaxis and treatment of acute graft-versus-host disease. Semin Hematol, 2006 ; *43* : 32-41.

Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med, 2006 ; *354* : 1813-1826.

Deeg HJ, Antin JH. The clinical spectrum of acute graft-versus-host disease. Semin Hematol, 2006 ; *43* : 24-31.

Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. Semin Hematol, 2006 ; *43* : 3-10.

Chapitre 11

Réanimation hématologique

A. Buzyn et J. Tamburini

Les hémopathies et leur traitement exposent les patients à différents types de complications pouvant mettre en jeu leur pronostic vital. Certaines sont de réelles urgences car elles peuvent évoluer défavorablement dans un délai de quelques heures. Il s'agit du syndrome de lyse et de la coagulation intravasculaire disséminée. Ces deux urgences hématologiques doivent être reconnues rapidement car un traitement adapté permet de limiter les risques de mortalité ou de morbidité chez les patients. D'autres complications surviennent chez le patient en aplasie. Leur diagnostic étiologique est parfois complexe et souvent plurifactoriel. Nous les détaillerons en fonction de l'organe touché.

SYNDROME DE LYSE

Il survient au cours des pathologies néoplasiques à forte masse tumorale et à temps de doublement rapide, habituellement à taux de LDH plasmatiques très élevés, essentiellement les leucémies aiguës hyperleucocytaires myéloblastiques et lymphoblastiques, ou les lymphomes malins de type Burkitt ou lymphoblastiques. La mort cellulaire massive provoque l'entrée brutale dans le secteur extracellulaire de métabolites intracellulaires entraînant un risque vital. La conséquence la plus fréquente est une insuffisance rénale aiguë, mais on peut également observer des acidoses lactiques avec état de choc. Les troubles métaboliques observés sont l'hyperuricémie, l'hyperphosphatémie, l'hyperkaliémie.

Le syndrome de « lyse » peut exister avant tout traitement, mais ▶▶ dans ce cas, il est généralement modéré. Il est surtout déclenché par la chimiothérapie, ce qui justifie deux mesures préventives essentielles : l'échelonnement sur quelques jours de la chimiothérapie initiale et l'hyperhydratation préalable dans les hémopathies à risque (tableau 11-I). Il faut être particulièrement prudent dans les leucémies

Tableau 11-I **Exemple de protocole d'hyperhydratation.**

Mettre le patient sous scope avant de débuter la chimiothérapie. L'hyperhydratation est à adapter au protocole d'induction, au poids du patient, à son état cardiovasculaire, à l'existence d'une éventuelle insuffisance rénale et enfin, évidemment, à la masse tumorale
Hyperdiurèse
• 4 $l/m^2/j$, éventuellement plus en fonction de l'importance du syndrome de lyse, dont 2/3 de G5 % + 3 g de NaCl/l (± KCl en fonction du ionogramme sanguin) et 1/3 de bicarbonate de sodium à 14 ‰ si l'hyperuricémie est prédominante ou sans bicarbonate de sodium si l'hyperphosphorémie est prédominante au départ, ou dès que l'hyperuricémie est contrôlée • Vitamines B_1, B_6, PP, oligo-éléments • Urate-oxydase (Fasturtec®, 1 ampoule IVL) • Furosémide (Lasilix®) à adapter à la fonction rénale et à la réponse rénale, à la diurèse cumulée et à la quantité d'apports IV totaux/24 h
Surveillance minimale
• Poids/24 h • Diurèse cumulée/4 h • Ionogramme sanguin/12 h • Calcium, phosphore, magnésium/24 h • pH urinaire/12 h qui doit être maintenu supérieur à 7 en cas d'hyperuricémie ou inférieur à 7 en cas d'hyperphosphorémie prédominante • Ionogramme urinaire/24 h pour compenser la perte en électrolytes

aiguës lymphoblastiques hyperleucocytaires et les lymphomes de Burkitt ou lymphoblastiques, car la corticothérapie seule, même à faible dose, peut suffire à entraîner une lyse cellulaire massive, à laquelle il faut donc se préparer.

Hyperuricémie

Elle est la conséquence du catabolisme des acides nucléiques des cellules tumorales. Elle est proportionnelle à la masse tumorale et les chiffres les plus élevés se voient dans les leucémies aiguës lymphoblastiques tumorales et hyperleucocytaires. Le risque est en fait lié à l'hyperuraturie responsable d'une néphropathie hyperuricémique caractérisée par la précipitation intratubulaire de cristaux d'urates. Au cours des traitements d'induction des leucémies aiguës ou devant un lymphome à forte masse tumorale, l'inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol, Zyloric®) est en général insuffisant. On doit lui préférer une diurèse alcaline abondante, associée à un uricolytique, l'urate-oxydase (rasburicase, Fasturtec® à 0,2 mg/kg/j) dont parfois une injection

suffit. En pratique, on procède à une diurèse alcaline de 4 l/m^2/24 h, les deux tiers de cet apport sous forme de glucose à 5 p. 100 et un tiers sous forme de bicarbonate de sodium. La quantité de bicarbonate de sodium est adaptée au pH urinaire qui doit être maintenu supérieur ou égal à 7. L'insuffisance rénale aiguë survient en général lors d'hyperuricémies supérieures à 1 500 µmol/l et est précédée par une oligo-anurie. Il faut alors rapidement recourir à l'épuration extrarénale car l'hyperdiurèse alcaline peut être responsable d'un œdème pulmonaire sévère.

On peut observer des hyperuraturies souvent plus élevées que l'hyperuricémie ne le laisserait présager, témoignant d'une augmentation de la clairance de l'acide urique. Pour cette raison, devant une hémopathie à forte masse tumorale en cours de traitement d'induction, il ne faut pas se fier au chiffre de l'uricémie pour mettre en route une hyperdiurèse alcaline et la prescription d'un uricolytique. D'autre part, dès la mise en route du traitement uricolytique, le dosage de l'acide urique n'est plus fiable car consommé dans le prélèvement sanguin sous l'action de l'uricolytique. En cas d'hyperuricémie persistante, il faut donc augmenter la prescription d'urate-oxydase (Fasturtec®). En revanche, en cas d'hypo-uricémie, il faut maintenir le traitement tant que le patient n'est pas en aplasie ou tant que persiste une masse tumorale.

Hyperphosphatémie

Ce trouble métabolique est très souvent décalé de 24 à 48 heures par rapport à l'apparition de l'hyperuricémie. Il survient également au cours des leucémies hyperleucocytaires ou des lymphomes à forte masse tumorale et à cinétique rapide, dès la mise en route de la chimiothérapie. L'hyperphosphatémie est liée à la libération de phosphore par les blastes. Il existe toujours une hypocalcémie associée. Le risque est celui de la néphropathie hyperphosphatémique caractérisée par le dépôt massif de cristaux de phosphate de calcium dans les tubules rénaux.

▶ Le traitement repose essentiellement sur le maintien d'une diurèse abondante et cette fois-ci non alcaline (une fois l'éventuelle hyperuricémie associée corrigée), l'acidité de l'urine favorisant la solubilité des sels de calcium. L'utilisation d'hydroxyde d'alumine per os est inutile. La prescription de calcium intraveineux est à proscrire, car elle expose au risque de précipitation intravasculaire de phosphate tricalcique et risque également d'aggraver l'insuffisance rénale.

▶ En cas d'hyperphosphorémie supérieure à 3 mmol/l malgré l'hyperhydratation, une épuration extrarénale (EER) s'impose. La discussion d'EER peut intervenir lorsque le produit phosphocalcique (calcémie × phosphorémie) est supérieur à 4,6.

Attention, chez l'enfant, l'hypocalcémie profonde, parfois associée à l'hyperphosphatémie, expose à un risque de convulsion et peut donc être supplémentée lorsqu'il existe un signe de Chvostek.

Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est la conséquence de la libération du potassium par les cellules tumorales notamment sous l'effet de la chimiothérapie. Elle peut être aggravée par l'acidose et une éventuelle insuffisance rénale, qui doivent être recherchées systématiquement. Il existe également fréquemment de fausses hyperkaliémies lors des leucémies hyperleucocytaires, l'importance des chiffres de kaliémie contrastant alors avec la bonne tolérance clinique et électrique. L'hyperkaliémie résulte alors d'un artefact survenant par libération du potassium dans le tube de prélèvement sanguin. Un prélèvement sur héparine ou EDTA peut permettre de vérifier la kaliémie en évitant ce biais.

Le traitement consiste en une hyperdiurèse alcaline. S'il n'existe pas de signe électrocardiographique, l'absence d'apport potassique dans la perfusion associée à cette hyperdiurèse alcaline suffit à normaliser la kaliémie. Celle-ci doit être contrôlée régulièrement dans la journée. En cas de risque majeur ou de non-contrôle de la kaliémie par l'hyperdiurèse alcaline, le patient doit être surveillé sous scope, et on peut remplacer le G5 % par du G10 % associé à de l'insuline IV en continu. Enfin, des lavements au Kayexalate® peuvent avoir leur utilité. Chez les patients ayant une très forte masse tumorale, on préconise une surveillance sous scope et une chimiothérapie fractionnée de façon à ralentir la lyse tumorale. Enfin, en cas de signes électrocardiographiques, il faut injecter une ampoule de chlorure de calcium IVD et discuter très rapidement l'EER.

AUTRES ANOMALIES MÉTABOLIQUES OBSERVÉES AU COURS DES HÉMOPATHIES MALIGNES

Hypercalcémie (*voir aussi* p. 22)

Elle peut exister avant le diagnostic ou apparaître en cas de rechute, mais n'est pas déclenchée par la chimiothérapie.

L'hypercalcémie est une complication rapportée dans 5 p. 100 des hémopathies malignes. On l'observe assez souvent dans les lymphomes liés à l'HTLV-I et surtout dans les myélomes.

Mécanismes

Elle est liée à une hyper-résorption osseuse et plus rarement à une hyperabsorption intestinale.

Hypercalcémie par ostéolyse. Cette ostéolyse peut être reconnue sur les clichés osseux où l'on observe des lacunes et/ou une déminéralisation diffuse. Dans certains cas, elle est décelée sur une scintigraphie. Elle peut être liée à la destruction osseuse par l'envahissement tumoral ou à l'activation des ostéoclastes par les cellules tumorales, responsables d'une hyper-résorption osseuse. D'autres mécanismes exceptionnels en hématologie liés à une libération de parathormone (PTH) ou de substance PTH-*like* peuvent être responsables également d'une hypercalcémie.

Hypercalcémie par hyperabsorption. Il n'y a alors pas d'anomalie osseuse détectable. Ce mécanisme s'observe dans certains lymphomes. On remarque que la concentration plasmatique de 1-25(OH)2-D3 est augmentée probablement par la sécrétion par les cellules malignes d'une substance à activité 1α-hydroxylase (comme ce qui est observé dans la sarcoïdose).

Conséquences de l'hypercalcémie

Les conséquences cliniques sont cardiaques, digestives et neurologiques. Le principal risque de l'hypercalcémie est la survenue de troubles du rythme et/ou de la conduction. Au plan rénal, il existe fréquemment une polyurie associée, hypotonique ou isotonique avec perte urinaire de sodium et alcalose métabolique. Cela conduit à une déshydratation extracellulaire ou globale responsable d'une insuffisance rénale fonctionnelle. La déshydratation aggrave l'hypercalcémie, l'élévation de 10 g/l de l'albuminémie, par hémoconcentration, augmentant la calcémie de 0,2 à 0,3 mmol/l.

Traitement

Le traitement de l'hypercalcémie au cours des hémopathies malignes repose donc sur trois mesures :

— la prévention ou la correction d'une déshydratation. Elle se fait par l'apport de soluté sodé hypo- ou isotonique, selon qu'il existe une déshydratation globale ou extracellulaire ;

— un traitement spécifique. La chimiothérapie permet de diminuer le volume tumoral et donc de corriger la cause de l'hypercalcémie ;

▶▶ — un traitement spécifique de l'hypercalcémie par les bisphosphonates (*voir* p. 24). En cas d'hypercalcémie majeure, supérieure à 5 mmol/l, il faut préférer l'épuration extrarénale en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë et de troubles cardiaques.

Hypophosphorémie

Elle se voit dans deux circonstances : soit lors d'une tubulopathie proximale liée à la maladie ou à un traitement (aminosides ou chimiothérapie), soit lors de la consommation de phosphore par les blastes dans les leucémies à temps de doublement rapide. Là encore, elle ne doit pas faire surseoir à l'hyperdiurèse, car le risque est lié à l'hyperphosphaturie.

Hypokaliémie

Elle s'observe au cours des leucémies aiguës monoblastiques ou myélomonocytaires. On considère que la libération de lysozyme par les cellules de la lignée monocytaire induit des lésions tubulaires responsables de l'hypokaliémie. Elle peut parfois aussi être rapportée à l'alcalose métabolique secondaire à l'hyperdiurèse alcaline ou être liée à un défaut d'apport initial dans la perfusion devant un syndrome de lyse. C'est la raison pour laquelle il convient de surveiller régulièrement la kaliémie lorsque le potassium n'est pas initialement prescrit dans la perfusion.

Elle peut également être secondaire à un traitement par furosémide, amphotéricine B, ou à une hypomagnésémie, une fuite digestive par vomissements ou par la diarrhée, enfin à un transfert intracellulaire en cas d'insulinothérapie.

Si l'hypokaliémie est importante (inférieure à 2,5 mmol/l et/ou signe électrocardiographique), on prescrira du KCl à la seringue électrique, sans dépasser 1 g/h. Ne pas dépasser la prescription de 4 g par seringue pour éviter tout risque de surdosage massif et brutal lié à un dysfonctionnement de la seringue électrique. En cas d'hypokaliémie, il faut toujours corriger une hypomagnésémie associée.

Hypocalcémie

Elle est fréquente lorsqu'il existe une hyperphosphatémie et ne doit pas être corrigée sauf chez l'enfant où l'on se fie au seuil de tolérance clinique (signe de Chvostek, crampes, convulsions). D'autres causes peuvent également être recherchées : une alcalose responsable d'une diminution du calcium ionisé, une hypoprotidémie entraînant une diminution de la fraction liée, une corticothérapie, certains antibiotiques par le biais d'une tubulopathie, la mercaptopurine et le méthotrexate. Une hypocalcémie doit faire rechercher et corriger une hypomagnésémie fréquemment associée.

COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSÉMINÉE

Définition

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une activation anormale de la coagulation aboutissant à l'activation intravasculaire de la prothrombine en thrombine, entraînant une diffusion du processus de transformation du fibrinogène en fibrine, avec consommation des facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteur V) et, en réaction, à une activation du système fibrinolytique.

En hématologie, on observe des CIVD essentiellement au cours des leucémies aiguës, par libération de facteurs « procoagulants » par les blastes, mais également au cours de septicémies ou lors de transfusions incompatibles.

Clinique

Les manifestations thrombotiques liées au caillot de fibrine sont rares, sauf dans la seringue ou lors de l'étalement du prélèvement du myélogramme (essentiellement dans les leucémies aiguës promyélocytaires) ou au cours de la mise en place de cathéters centraux, qui ont alors tendance à thromboser immédiatement. Les autres sièges de thrombose classiquement observés sont le rein (nécrose corticale) ou le poumon (syndrome de détresse respiratoire aiguë). En pratique, on observe surtout des manifestations hémorragiques liées à la thrombopénie et au déficit en facteurs de la coagulation, qui sont cutanéomuqueuses en nappe (différentes du purpura lié à la thrombopénie), et présentes aux points de ponction qui doivent être longtemps comprimés pour coaguler (myélogramme, voies transveineuses).

Biologie

Trois groupes de manifestations coexistent.

• Signes de consommation des facteurs de la coagulation :

— temps de Quick allongé par diminution du facteur V et du facteur II ;

— TCA allongé par diminution du facteur VIII ;

— thrombopénie profonde ;

— fibrinopénie qui, lorsqu'elle est inférieure à 0,8 g/l, participe à l'allongement du temps de thrombine et à l'allongement du temps de Quick et du TCA ;

— les facteurs VII et X sont normaux ou diminués.

• Signes d'activation du système fibrinolytique :

— augmentation des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF) ;

— raccourcissement (modéré) du temps de lyse des euglobulines.
• Témoins de la présence de monomères de fibrine et de produits de dégradation : présence de complexes solubles dans le sang et de D-dimères.

Diagnostic différentiel

• L'*insuffisance hépatocellulaire*, qui est un déficit de synthèse des facteurs de la coagulation II, V, VII, X. La baisse du facteur V apparaît en premier.
• La *fibrinolyse aiguë* (activation isolée du système fibrinolytique), caractérisée par un raccourcissement majeur du temps de lyse des euglobulines, l'absence de complexes solubles et de thrombopénie périphérique (mais de peu de valeur en cas de leucémie aiguë). Le contexte clinique est généralement très différent (obstétrique).

Circonstances de découverte

La CIVD est rarement au premier plan clinique, sauf au cours des leucémies aiguës myéloïdes de type 3 (LAM3) où elle est constamment constatée, sinon au diagnostic, en tout cas après le début du traitement. Elle est alors souvent responsable de la gravité de l'état clinique du patient.

Une CIVD sévère doit d'ailleurs faire suspecter le diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire. Elle s'observe également régulièrement dans les LAM4 et 5, en raison de leur caractère souvent hyperleucocytaire. Dans ce cas, il s'agit d'une CIVD biologique découverte sur une hémostase systématique.

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, on peut observer une fibrinopénie parfois profonde mais asymptomatique, sans autre stigmate franc de CIVD, mais qui semble liée à un phénomène de consommation (étude de la durée de vie du fibrinogène, correction sous l'héparine). Ce syndrome est déclenché par la chimiothérapie et régresse avec la diminution des cellules leucémiques. Il ne justifie pas de traitement.

Traitement

Le traitement de la CIVD est étiologique avant tout, **sauf dans les LAM3**. En effet, dans les LAM3, la chimiothérapie, en entraînant la lyse des blastes, va aggraver la CIVD et risque alors de mettre en jeu le pronostic vital du patient. L'attitude actuelle est de débuter l'acide

tout-trans-rétinoïque ± la chimiothérapie en parallèle de la réanimation de la CIVD.

Le traitement doit être **substitutif** des déficits en facteurs de la coagulation et **préventif** de la formation de nouveaux thrombi.

Traitement substitutif

Il repose sur les transfusions plaquettaires associées à du plasma frais congelé et exceptionnellement à des concentrés de fibrinogène.

Il faut essayer de maintenir le chiffre des plaquettes au-dessus de 50 000/mm^3 en fractionnant éventuellement les transfusions dans la journée une à trois fois par jour). Ni la chimiothérapie, ni l'héparinothérapie ne doivent être commencées avant l'obtention d'un chiffre de plaquettes > 50 000/mm^3.

Le plasma frais congelé sous forme sécurisée est transfusé pour maintenir les facteurs de coagulation et le temps de Quick supérieur à 20 p. 100.

Le fibrinogène est exceptionnellement nécessaire, les transfusions sont envisagées s'il existe une fibrinopénie inférieure à 0,5 g/l.

Traitement préventif

L'héparinothérapie à dose isocoagulable (100 UI/kg/j en continu) a pour but de limiter le risque de formation de nouveaux thrombi. Il expose cependant à un risque hémorragique à ne pas négliger, imposant de corriger la thrombopénie avant de la mettre en route. Elle entraîne en quelques heures la correction de la fibrinopénie, mais le retour à la normale du facteur V demande quelques jours. Son utilisation systématique reste controversée.

En pratique, en cas de LAM3 avec CIVD :

- Transfuser des plaquettes pour obtenir un chiffre supérieur à 50 000/ mm^3.
- Maintenir le temps de Quick et les facteurs de la coagulation aux alentours de 50 p. 100 avec des transfusions de plasma frais congelé.
- Maintenir le fibrinogène à plus de 0,5 g/l par des concentrés de fibrinogène si nécessaire.
- Lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 50 000/mm^3, et les facteurs de la coagulation supérieurs à 20 p. 100, commencer une héparinothérapie à dose isocoagulable 100 UI/kg/j.
- Ne pas commencer la chimiothérapie avant que la CIVD ne soit contrôlée (remontée spontanée des plaquettes et du temps de Quick).

Ce qu'il ne faut jamais faire :
- Transfuser du PPSB (Kaskadil®), car il s'agit de facteurs activés (II, VII, IX, X) pouvant aggraver la CIVD.
- Transfuser des antifibrinolytiques (ex. : Exacyl®) car ils bloquent la fibrinolyse locale et empêchent la reperméabilisation de la microcirculation.

Gestes formellement contre-indiqués :
- Ponction lombaire.
- Pose d'un cathéter central.

Remarque : s'il n'y a pas de voie d'abord veineuse accessible et que la pose d'un cathéter central est impérative, il convient de le placer dans une zone où un accident hémorragique potentiel n'aura pas de conséquence vitale pour le patient, c'est-à-dire, en pratique, en fémoral. En effet, en jugulaire, un hématome local peut comprimer la trachée, et en sous-clavier, la moindre plaie pleurale peut générer un hémothorax.

LE FOIE CHEZ LE PATIENT APLASIQUE

L'ictère cholestatique est un symptôme fréquent chez le patient aplasique. Il coexiste souvent plusieurs facteurs pouvant expliquer les atteintes hépatiques, principalement les infections et les toxicités ou allergies médicamenteuses. Le diagnostic différentiel est en pratique difficile, d'autant que plusieurs mécanismes sont souvent intriqués. La démarche doit être essentiellement pragmatique, car la recherche d'un diagnostic différentiel précis ne va généralement pas déboucher sur des mesures très spécifiques. La biopsie hépatique, nécessairement transjugulaire chez un patient thrombopénique, est donc rarement pratiquée d'autant qu'elle nécessite le transfert dans un service de radiologie compétent. Ce problème est différent une fois le patient sorti d'aplasie, d'autant qu'à ce stade les problèmes infectieux se résolvent ou deviennent plus faciles à documenter.

Foie septique

Des anomalies du bilan hépatique accompagnent les infections fongiques et bactériennes. Le tableau associe une cholestase ictérique et de la fièvre. L'insuffisance rénale peut majorer l'hyperbilirubinémie. Si l'on pratiquait une histologie hépatique, elle montrerait une cholestase intrahépatique sans nécrose hépatocytaire. Elle n'est cependant pas nécessaire au diagnostic qui doit être avant tout clinique. On

évoque un rôle pathogène des endotoxines bactériennes et des cytokines.

Il n'y a pas de critère diagnostique formel, mais l'infection doit être évoquée en premier devant tout ictère cholestatique, en particulier lorsque le patient est fébrile, et doit conduire à modifier l'antibiothérapie.

Localisations hépatiques infectieuses

Infections bactériennes

Les abcès du foie ou les cholangites bactériennes sont assez rares en raison de l'utilisation empirique d'antibiotiques à large spectre en cas de fièvre.

Les cholécystites aiguës sont rares également. Les patients sous alimentation parentérale au long cours (> 20 jours) ont une stase et un sludge vésiculaire dans plus de 50 p. 100 des cas, qui peuvent favoriser le développement de cholécystites alithiasiques. Il est très difficile d'affirmer le diagnostic, car la douleur de l'hypocondre droit est parfois absente jusqu'à l'apparition d'une gangrène ou d'une perforation. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à réitérer les échographies abdominales.

Infections fongiques

Elles se développent lors des neutropénies très profondes (polynucléaires < 100/mm^3) et généralement au-delà du 15e jour d'aplasie. Les candidoses à *Candida albicans* sont les plus fréquentes, puis viennent les aspergilloses, fusarioses, trichosporoses que l'on observe plus souvent chez les patients immunodéprimés. Un tiers des patients ayant une candidose disséminée ont une atteinte hépatique.

Cliniquement, l'hépatite fongique associe fièvre, hépatomégalie et élévation des phosphatases alcalines sériques. Les hémocultures sont positives dans 50 p. 100 des cas. Au scanner, on peut parfois voir des micro-abcès, mais l'imagerie est peu sensible et peu spécifique. Le diagnostic peut être fait sur la biopsie hépatique, la coloration de Grocott et la culture du fragment tissulaire, mais généralement le contexte clinique est suffisamment évocateur pour éviter ce geste.

La correction de la neutropénie est le prérequis à un traitement efficace. Les traitements antifongiques doivent durer plusieurs semaines pour éradiquer les levures, même si les signes cliniques régressent vite. Toute aplasie ultérieure expose à un risque accru de récidive et doit donc conduire à une prévention secondaire.

Infections virales

Elles s'observent généralement après greffe de moelle allogénique au-delà de la 4e semaine post-greffe. Le tableau associe une élévation des transaminases avec une hyperbilirubinémie variée. L'évolution varie d'une infection asymptomatique à l'hépatite fulminante mortelle. Les sérologies ont peu de valeur.

On doit évoquer l'infection à VHC dont le diagnostic repose sur la PCR et l'infection à VHB, qui lors de la reconstitution immunologique se traduit par une hépatite cytolytique.

L'infection à CMV est systématiquement évoquée chez un patient greffé. Le diagnostic repose sur la PCR dans le sang, et la mise en évidence de lésions spécifiques (inclusions) ou du virus lui-même par immunofluorescence sur la biopsie hépatique. L'hépatite est en général modérée et guérit sous ganciclovir ou foscavir. Il n'a pas été décrit d'hépatites chroniques à CMV.

L'adénovirus, l'HSV et le VZV peuvent être responsables d'hépatites fulminantes. Cliniquement il existe une phase prodromique virale non spécifique, accompagnée d'une cytolyse massive et rapide. L'HSV et le VZV répondent aux fortes doses d'aciclovir. L'adénovirus atteint également le poumon et le tube digestif. Il est parfois traité par le cidofovir sans que les résultats ne soient clairement établis.

L'EBV est rarement responsable de cytolyse sauf dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV par le biais d'une infiltration hépatique.

Toxicités médicamenteuses

Diverses chimiothérapies anticancéreuses responsables d'aplasie ont une toxicité hépatique dont les manifestations vont apparaître au moment où le patient est en aplasie (*voir* p. 468).

De nombreuses mesures thérapeutiques utilisées au cours de l'aplasie sont hépatotoxiques.

L'alimentation parentérale peut entraîner une stéatose, une hépatite cytolytique modérée et une cholestase. Tous les signes régressent à l'arrêt de l'alimentation parentérale. Un autre signe constant est le sludge vésiculaire.

La ciclosporine, utilisée en prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), peut entraîner une augmentation de la bilirubine conjuguée et une cholestase histologique. En cas de surdosage, on peut observer une nécrose hépatocytaire. Sa toxicité est donc dose-dépendante. Par ailleurs, elle augmente le risque de maladie veino-occlusive chimio- ou radio-induite.

Le sérum antilymphocytaire entraîne une augmentation isolée des transaminases, modérée et rapidement régressive à l'arrêt du traitement.

Le fluconazole ou le voriconazole sont responsables d'hépatites cytolytiques ou mixtes.

Le triméthoprime sulfaméthoxazole (Bactrim®), utilisé en prophylaxie du *Pneumocystis jirovecii* après greffe, peut entraîner une cholestase, une stéatose microvésiculaire, une cytolyse et rarement une nécrose hépatocytaire fatale.

Les corticoïdes peuvent être à l'origine d'une stéatose habituellement peu sévère.

Les œstroprogestatifs prescrits pour éviter la survenue de ménorragies en aplasie peuvent s'accompagner de cholestase intrahépatique. On leur préfère les progestatifs.

Foie de choc

Il est secondaire à un épisode d'hypotension profonde qui peut parfois être passé inaperçu. Il est caractérisé par une cytolyse apparue brutalement, souvent associée à une insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hypoperfusion.

Maladie veino-occlusive (*voir* p. 469)

Elle peut se manifester alors que le patient est encore en aplasie puisqu'elle survient dans les trois premières semaines qui suivent une chimiothérapie intensive.

Réaction du greffon contre l'hôte aiguë hépatique (*voir* p. 522)

Elle survient entre le vingtième et le centième jour après la greffe et se traduit par un ictère cholestatique. Les phosphatases alcalines sériques sont très augmentées, les transaminases sont à peine élevées. Histologiquement, il existe des anomalies de l'endothélium des canaux biliaires interlobulaires et une nécrose hépatocytaire, associées à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Dans les GVH sévères, on peut observer une disparition totale des cellules endothéliales appelée le *vanishing bile duct syndrome.*

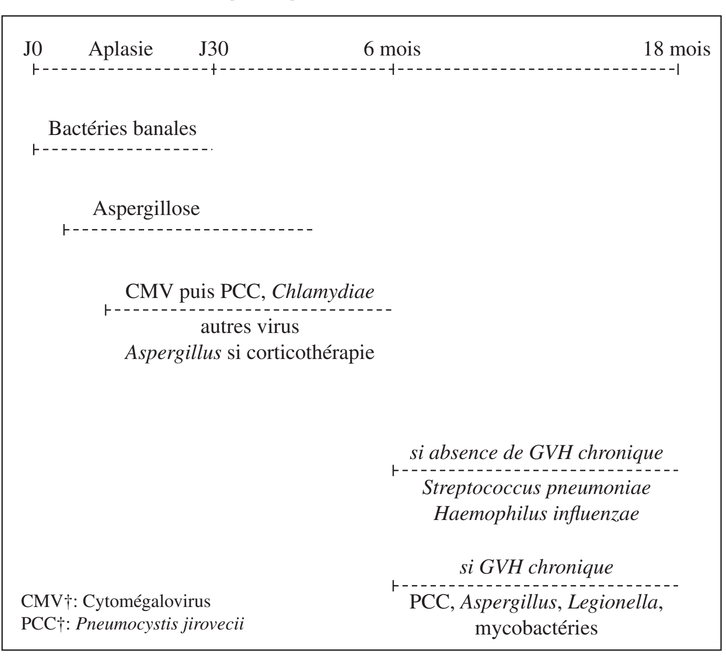
LE POUMON CHEZ LE PATIENT APLASIQUE

Le poumon doit être l'objet d'une attention particulière chez le sujet aplasique. En effet, il est la cible de très nombreux agents infectieux. Il pose des problèmes diagnostiques particuliers liés aux difficultés

d'abord directes, et son atteinte peut compromettre très rapidement le pronostic vital. Les infections opportunistes du poumon peuvent être soit des infections liées à des germes potentiellement pathogènes chez le sujet normal mais qui acquièrent une virulence particulière chez le patient immunodéprimé (pneumocoque, mycobactérie, virus du groupe Herpès), soit des infections liées à des agents infectieux préalablement présents chez le sujet normal qui ne deviennent pathogènes que chez le patient immunodéprimé (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus sp*). D'autre part, un certain nombre de complications pulmonaires non infectieuses peuvent mettre en jeu le pronostic vital chez les patients aplasiques. Dans ce chapitre, nous détaillerons les germes rencontrés en fonction du type d'immunodépression et les pneumopathies non infectieuses.

La probabilité de rencontrer tel ou tel type de pneumopathie dépend de la période de la maladie hématologique au cours de laquelle survient l'atteinte pulmonaire. C'est au cours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques que les événements les plus variés peuvent survenir (tableau 11-II).

Tableau 11-II **Causes infectieuses des pneumopathies au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.**



Pneumopathies infectieuses

Elles sont la première cause de pneumopathie chez le patient immunodéprimé (*voir* tableau 11-II). Certains arguments évoquent la nature infectieuse de la pneumopathie comme un début brutal, une fièvre élevée, une image en foyer d'apparition rapide, ou un état de choc. Il faut cependant retenir que chez un malade neutropénique, l'absence d'inflammation peut minimiser l'expression clinique et radiologique des foyers.

Pneumopathies bactériennes

Elles représentent la première cause de pneumopathie chez le patient neutropénique.

Les pneumopathies bactériennes surviennent en aplasie et leur risque augmente avec la durée de la neutropénie. Lorsqu'elles sont précoces, ce sont le plus fréquemment des pneumopathies à entérobactéries à point de départ digestif (*Escherichia coli*, *Serratia*, *Enterobacter*). Plus tardivement, on voit apparaître des pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, streptocoques du groupe D et staphylocoques. Cliniquement, il s'agit le plus souvent de pneumopathies systématisées qui peuvent s'étendre en donnant des images confluentes et diffuses.

La sortie de l'aplasie va aggraver le tableau clinique et radiologique par l'afflux des polynucléaires neutrophiles au niveau des lésions et peut nécessiter le passage du patient en réanimation. Elle favorise également l'abcédation, en particulier lors de pneumopathies à *Staphylococcus aureus* et à *Klebsiella pneumoniae*.

Les prélèvements pulmonaires invasifs ont une faible rentabilité lorsque les patients sont sous antibiotiques à large spectre. On choisit donc en général plutôt d'élargir l'antibiothérapie en fonction du spectre de la ligne d'antibiothérapie précédente.

Noter que le lavage broncho-alvéolaire doit être réservé aux patients ayant encore une bonne gazométrie, car l'examen va majorer l'hypoxie et risque de mener le patient à l'intubation. Il doit par ailleurs être effectué sous transfusion de plaquettes (> 50 000/mm^3).

Pneumopathies à levures

L'utilisation de chimiothérapies de plus en plus lourdes qui induisent des neutropénies très prolongées expose particulièrement les patients aux candidoses et aux aspergilloses.

Candidoses pulmonaires. Elles surviennent essentiellement dans le contexte d'une candidose systémique avec la présence d'hémocultures positives. La présence de *Candida* dans un liquide de lavage broncho-alvéolaire peut être liée à une contamination orale du fibroscope sans

atteinte pulmonaire réelle. Le traitement antifongique doit donc être débuté devant une pneumopathie fébrile chez un patient, apparue ou évoluant sous antibiothérapie à large spectre.

Aspergilloses. Le problème majeur est celui de l'aspergillose pulmonaire qui résulte de l'inhalation des spores (*Aspergillus fumigatus* le plus souvent retrouvé). Les facteurs de risque principaux sont la neutropénie prolongée et la corticothérapie. Le degré de colonisation de l'air varie en fonction de facteurs climatiques et est majoré en cas de travaux ou de brassage de poussière. ▶▶ **La seule prophylaxie efficace est le traitement des patients en chambre à flux laminaire avec filtration de l'air**. Toutefois, si l'isolement du patient débute alors que celui-ci est déjà neutropénique, la protection n'est pas absolue, le patient ayant pu se contaminer auparavant. Des stratégies antifongiques préventives (posaconazole, Noxafil®) sont disponibles, mais discutées (*voir* p. 574).

Cliniquement, la pneumopathie est douloureuse. Radiologiquement, la pneumopathie aspergillaire est classiquement nodulaire, unique ou multiple, souvent périphérique, pouvant s'accompagner d'images d'atélectasie. L'examen tomodensitométrique peut retrouver précocement des opacités modulaires avec verre dépoli périphérique (« signe du Halo »). Il s'y associe fréquemment un infarctus pulmonaire secondaire qui explique la fréquence des hémoptysies. Il existe parfois une pleurésie spécifique. En sortie d'aplasie, la tendance est à l'excavation (« signe du croissant ») et l'on voit parfois apparaître la classique image « en grelot ». La fibroscopie bronchique et le lavage broncho-alvéolaire ont une bonne rentabilité dans cette pathologie retrouvant classiquement des filaments mycéliens. La détection de l'antigène aspergillaire dans le sang pourrait permettre l'instauration précoce d'un traitement antifongique adapté (*voir* p. 573).

Cette pathologie est généralement évolutive en l'absence de sortie d'aplasie, bien que les nouveaux médicaments antifongiques en aient transformé le pronostic. La correction de la neutropénie est nécessaire à la guérison.

Pneumopathies virales

Infections à virus du groupe Herpès. Les pneumopathies herpétiques sont de diagnostic difficile. Elles sont plus fréquentes au cours des primo-infections et s'observent donc plus fréquemment chez les enfants traités pour leucémie aiguë. On peut observer des lésions vésiculeuses sur les bronches. Le lavage broncho-alvéolaire ramène des cellules à inclusions, mais la positivité de la culture virale peut être reliée à une contamination. La PCR est une technique sensible sur le lavage broncho-alvéolaire.

Les pneumopathies à cytomégalovirus se voient essentiellement après allogreffe de moelle, mais elles sont rares depuis la mise en

place de stratégies de traitements préemptifs. La PCR est généralement positive dans le sang et le lavage broncho-alvéolaire. Cliniquement, il s'agit d'une pneumopathie interstitielle diffuse rapidement évolutive. Le lavage broncho-alvéolaire est un examen très sensible et très spécifique, car il ramène des cellules à inclusions spécifiques, et le virus peut être détecté par immunofluorescence indirecte. Le problème diagnostique repose sur le fait que le cytomégalovirus peut être, et est souvent, associé à d'autres pathogènes chez les patients immunodéprimés, comme *Pneumocystis jirovecii* et *Aspergillus fumigatus*. Le pronostic est extrêmement défavorable une fois la pneumopathie déclarée chez un patient immunodéprimé.

Autres virus. Les autres virus fréquemment responsables de pneumopathies chez les patients immunodéprimés sont les virus respiratoires syncytiaux, les adénovirus, et enfin les paramyxovirus, qui sont tous trois d'évolution rapidement fatale et n'ont pas de traitement spécifique malgré les quelques essais avec la ribavirine (*voir* p. 587).

Pneumopathies liées à l'hémopathie

Certaines hémopathies s'accompagnent d'une atteinte pulmonaire spécifique, en règle générale peu symptomatique. C'est au cours des leucémies aiguës que l'on observe les détresses respiratoires les plus sévères.

Le syndrome du poumon hyperleucocytaire ou leucostase (*voir* p. 25) est une accumulation de blastes dans les capillaires pulmonaires. Il s'observe essentiellement dans les leucémies myéloblastiques favorisé par l'adhésion de certains blastes à l'enthélium (lignée monocytaire surtout). Les risques pulmonaires surviennent surtout à partir de 100 000 cellules/mm^3. Ces patients, qui ont souvent une maladie proliférative avec un temps de doublement rapide, développent une détresse respiratoire avec un infiltrat micronodulaire diffus, puis un aspect d'œdème lésionnel. L'hypoxémie est souvent sévère. Les gaz du sang, pour être exacts, doivent être conservés dans de la glace, car la forte quantité de blastes consomme l'oxygène et majore l'hypoxie. Le traitement repose sur des mesures symptomatiques (oxygénothérapie) et déplétion hydrosodée, et la mise en route d'une thérapeutique spécifique agissant rapidement (anthracycline). Dans les cas mettant en jeu le pronostic vital on peut proposer des leucaphérèses.

Autres causes de pneumopathies

Hémorragie alvéolaire

Elle survient chez des patients thrombopéniques et doit donc systématiquement être évoquée chez un patient présentant une dyspnée et

une hypoxie en aplasie. Sa fréquence est probablement sous-estimée, car le tableau est peu spécifique. Il associe une toux, une dyspnée, de la fièvre et une hypoxie. L'hémoptysie est rare et survient dans les hémorragies intra-alvéolaires massives. Radiologiquement l'aspect est celui d'un œdème pulmonaire. Le diagnostic formel est obtenu grâce au lavage broncho-alvéolaire qui montre la présence de sidérophages en grande quantité au sein de macrophages alvéolaires. L'hémorragie alvéolaire est en règle la conséquence d'une infection sous-jacente, bactérienne ou fongique.

Protéinose alvéolaire

C'est une complication qui s'observe essentiellement chez les patients immunodéprimés, en particulier lorsqu'il existe une atteinte de la lignée macrophagique. Il s'agit de l'accumulation dans les espaces alvéolaires du surfactant qui se présente comme un matériel amorphe coloré par le PAS. Il peut s'agir d'une hyperproduction de surfactant par les pneumocytes II hyperactivés, ou bien d'un déficit des macrophages alvéolaires qui ne sont plus capables de résorber de surfactant. Radiologiquement l'image est celle d'un œdème pulmonaire localisé ou diffus, souvent fébrile et peu hypoxémiant, contrastant avec l'atteinte radiologique diffuse. Il s'y associe fréquemment une infection opportuniste qui sera détectée sur le lavage broncho-alvéolaire.

▶▶ **La coloration par le PAS doit être spécifiquement demandée lors du lavage broncho-alvéolaire** si l'on veut détecter cette complication, car elle n'est pas faite en routine par les laboratoires d'anatomopathologie.

Embolie pulmonaire

Elle peut s'observer même chez les patients profondément thrombopéniques.

Œdème pulmonaire hémodynamique

Il s'agit d'une complication extrêmement fréquente chez les patients en aplasie en raison de l'importance des apports hydrosodés (hyperhydratation pour leucémie + apport lié aux antibiotiques + apport lié à l'alimentation parentérale). Un traitement par corticothérapie ou la toxicité cardiaque des anthracyclines ou du cyclophosphamide peuvent entraîner une défaillance cardiaque avec une hyperpression capillaire pulmonaire.

« Maladie veino-occlusive du poumon »

C'est une complication rare, mais que l'on peut observer après traitement par chimiothérapie à forte dose et/ou irradiation thoracique.

Le diagnostic, qui n'est pas aisé quand la maladie veino-occlusive hépatique n'est pas présente, est anatomopathologique et souvent posé post-mortem.

Pneumopathies idiopathiques

Il s'agit des pneumopathies pour lesquelles le lavage broncho-alvéolaire n'est pas contributif (environ 20 p. 100 des cas). On peut tenter de résoudre le problème diagnostique en recourant à une biopsie chirurgicale, mais celle-ci met rarement en évidence une étiologie infectieuse non détectée au lavage broncho-alvéolaire. Elle est très rarement discutée en aplasie, éventuellement après sortie d'aplasie en l'absence de régression.

Pneumopathies iatrogènes

Les chimiothérapies et la radiothérapie s'accompagnent fréquemment d'une toxicité pulmonaire. Les signes cliniques de ces pneumopathies sont peu spécifiques. Le diagnostic est essentiellement histologique car il montre une alvéolite lymphocytaire.

Les explorations respiratoires fonctionnelles montrent généralement une diminution de la diffusion alvéolocapillaire.

Pneumopathies médicamenteuses (*voir* p. 472)

Bléomycine. Il existe une relation dose-effet et l'atteinte pulmonaire survient pour des doses moyennes de 450 mg. Cliniquement il existe une fièvre, une toux, une dyspnée. Le lavage broncho-alvéolaire montre une alvéolite leucocytaire, puis lymphocytaire T CD8. La corticothérapie peut avoir un effet, mais cette pneumopathie reste sévère. Il semble qu'une radiothérapie concomitante, ainsi qu'une oxygénothérapie puissent favoriser la toxicité pulmonaire de la bléomycine.

Carmustine. La toxicité est souvent retardée et pour des doses supérieures à 1 000 mg/m^2. Une radiothérapie associée augmente la toxicité.

Busulfan. Il s'accompagne d'une toxicité dans 5 à 10 p. 100 des cas et la dose toxique cumulative lorsque ce produit était utilisé seul au long cours semble être de 3 g. Aucune toxicité n'a été décrite pour des doses inférieures à 500 mg. La pneumopathie est interstitielle ou alvéolaire, périhilaire. Elle évolue en 1 à 2 ans vers la mort par insuffisance respiratoire terminale. À forte dose, dans les conditionnements pour greffe, la toxicité est souvent retardée et se traduit par une fibrose pulmonaire.

Cyclophosphamide. La toxicité pulmonaire directe est rare. Il existe plus souvent un œdème d'origine cardiogénique.

Chlorambucyl. On peut voir une toxicité pulmonaire pour des traitements continus supérieurs à 2 ans, et il s'agit le plus souvent d'une fibrose pulmonaire.

Méthotrexate. Il s'agit d'une toxicité vraisemblablement immuno-allergique. Il n'y a pas de relation avec la dose ni avec la voie d'administration. L'acide folinique ne protège pas de la toxicité pulmonaire. Cliniquement, les patients ont une toux et une dyspnée, une fièvre, des céphalées qui peuvent précéder d'une semaine les anomalies radiologiques. Le lavage broncho-alvéolaire montre une alvéolite lymphocytaire et histologiquement, il existe une infiltration septale par des lymphocytes et des éosinophiles.

Le traitement repose sur l'arrêt de la thérapeutique et les corticoïdes à forte dose en cas d'hypoxie. L'incidence globale semble être de 7 p. 100.

Azathioprine. La toxicité pulmonaire est rare, elle survient après 2 ou 3 mois de traitement continu. Le traitement repose sur l'arrêt du médicament.

Cytarabine. Il s'agit d'un œdème pulmonaire non cardiogénique. Il existe une relation dose-effet. Cette toxicité est cependant très rare.

Ciclosporine A. On peut voir en greffe de moelle des syndromes d'hyperperméabilité capillaire avec fuite protéique (syndromes de fuite capillaire) se traduisant entre autres par un œdème pulmonaire. Ces syndromes ont été décrits en cas de greffe non compatible, mais également en cas de greffe compatible et lors de surdosage sérique de la ciclosporine.

Sérum antilymphocytaire. Des cas d'œdèmes lésionnels ont été rapportés en cours de traitement.

« Poumon radique »

Il peut survenir après irradiation thoracique quelle que soit la cible (plèvre, poumon). Il peut s'agir d'une pneumonie radique aiguë ou précoce, généralement fébrile, survenant 1 à 6 mois après l'irradiation et qui est parfois cortico-sensible. Il peut s'agir également d'une fibrose post-radique généralement plus tardive entraînant des séquelles définitives n'évoluant plus après 2 ans. Cette toxicité survient généralement pour des doses supérieures à 20 Gy fractionnés. Une chimiothérapie concomitante par la bléomycine ou l'arrêt d'une corticothérapie prolongée peuvent favoriser cette toxicité.

Bronchiolite oblitérante

C'est une lésion de GVH aiguë ou chronique pulmonaire se traduisant par une dyspnée asthmatiforme. Le diagnostic est évoqué

devant un syndrome obstructif plus ou moins réversible sous bêta-2-mimétiques aux explorations fonctionnelles resporatoires. Le lavage broncho-alvéolaire montre une alvéolite lymphocytaire et la biopsie bronchique affirme le diagnostic. Le traitement repose sur une corticothérapie.

L'ABDOMEN CHEZ LE PATIENT APLASIQUE

Les manifestations digestives sont variées chez le patient aplasique. Les complications infectieuses ou hémorragiques sont au premier plan.

Nausées, vomissements, anorexie

Pendant la chimiothérapie

Ces symptômes sont quasi constants durant la chimiothérapie. L'effet direct des produits sur les centres du vomissement dans les 48 premières heures peut être prévenu par les anti-5-HT_3 (*voir* p. 457).

Au-delà de 48 heures après l'injection, ces médicaments sont moins efficaces, et on peut recourir au métoclopramide (Primpéran®) ou au alizapride (Plitican®), ou enfin au chlorpromazine (Largactil®) en prévenant le patient du risque d'hypotension orthostatique.

Pendant l'aplasie

Mucite. Une mucite peut aggraver ces signes, entraînant une impossibilité à déglutir, des vomissements, une douleur rétrosternale. Les opiacés utilisés pour ces douleurs peuvent être responsables de stase gastrique, d'un iléus intestinal, d'une anorexie, voire de vomissements. Le traitement repose sur les bains de bouche antalgiques à base de bicarbonate à 14 p. 1 000, et sur les morphiniques en IV continu en augmentant progressivement les doses jusqu'à 1 mg/kg/j de morphine base.

Alimentation parentérale. Elle est responsable de nausées et d'anorexie. Une diminution des doses est parfois nécessaire pour le confort du patient. À l'arrêt de l'alimentation parentérale, il faut 1 à 3 semaines pour un retour de l'appétit.

Médicaments. Les antibiotiques non absorbés donnés pour la décontamination digestive, en particulier l'amphotéricine B orale ou la nystatine, sont très souvent responsables. L'amphotéricine B en gélule est parfois mieux tolérée, mais elle ne décontamine pas le tractus digestif haut.

Infections. Les infections herpétiques chez l'aplasique peuvent atteindre l'œsophage et entraîner des vomissements itératifs. Les lésions ulcérées sont de petit diamètre (1 à 2 mm) et atteignent l'œsophage distal ; chez les patients greffés, le CMV doit être évoqué s'il existe des lésions endoscopiques ulcérées larges. Les œsophagites candidosiques sont surtout responsables d'anorexie plus que de vomissements.

GVH digestive (*voir* p. 522). Elle est souvent méconnue au niveau du tractus digestif supérieur et doit être évoquée chez tout greffé ayant des vomissements après la sortie d'aplasie. Le diagnostic est histologique.

Dysphagie

On doit évoquer :

— la mucite souvent œdémateuse ;

— les infections œsophagiennes (*Candida*, HSV en premier lieu puis CMV chez le patient greffé lorsqu'il existe une atteinte disséminée) ;

— l'hématome intramural, s'il existe une dysphagie brutale ou une douleur rétrosternale. Il guérit sans nécessité de geste chirurgical ;

— l'ulcère peptique (tous les facteurs favorisant le reflux, la stase gastrique ou les vomissements peuvent à terme entraîner un ulcère du bas œsophage).

Diarrhée

Ce symptôme est fréquent et de multiples causes coexistent souvent. Les traitements classiques sont souvent inutiles.

Toxicité de la chimiothérapie

Histologiquement, il existe une atteinte de la muqueuse des cryptes avec atypie cellulaire, amincissement de l'épithélium et dégénérescence cellulaire. Cela augmente la sécrétion intestinale pendant 1 à 2 semaines.

Infections intestinales

L'utilisation d'une décontamination digestive pour les aplasies profondes diminue ce risque en réduisant la flore intestinale, mais accroît le risque de colonisation fongique. Le traitement doit être adapté au germe isolé.

Les pathogènes responsables classiquement de diarrhée comme *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, ne sont pratiquement jamais responsables. Ils sont isolés sur les milieux spécifiques utilisés lors des coprocultures, mais pas lors des simples contrôles de décontamination digestive. Il faut donc demander spécifiquement une coproculture devant une diarrhée en aplasie. *Clostridium difficile* est fréquemment retrouvé, mais l'aspect classique pseudo-membranaire n'est pas fréquent chez le patient neutropénique. Le traitement repose sur le Flagyl® ou sur la vancomycine per os. La colonisation digestive à *Candida* peut entraîner une diarrhée avec douleurs abdominales. Le CMV, le rotavirus, l'adénovirus, s'observent chez les patients greffés.

Réaction du greffon contre l'hôte aiguë digestive (*voir* p. 522)

Il s'agit d'une diarrhée aqueuse, verdâtre, inodore. Le volume quotidien est fonction de la sévérité. Le traitement repose sur la corticothérapie.

Hémorragie digestive

C'est une complication non exceptionnelle de l'aplasie (5 à 10 p. 100) qu'il s'agisse d'hématémèse ou de méléna. Les ulcères œsophagiens ou gastriques sont le plus souvent responsables des hémorragies sévères. Le premier signe est souvent une élévation isolée de l'urée avant l'extériorisation d'un méléna. Le traitement étiologique est souvent difficile en période d'aplasie. Le premier geste consiste à corriger la thrombopénie et à localiser par endoscopie l'origine du saignement, ce qui permet parfois de proposer un geste local.

Syndrome de Mallory-Weiss

Les efforts de vomissement induisent des lésions traumatiques de la muqueuse de la jonction œsophagienne (ulcères ou hématomes). L'examen endoscopique est souvent nécessaire devant une hématémèse sévère, pouvant permettre le bilan des lésions et un éventuel geste de sclérose localisé.

Ulcères peptiques

Ils peuvent atteindre l'œsophage, l'estomac ou le duodénum. Il est recommandé d'associer systématiquement un traitement anti-ulcéreux pendant toute la durée de l'aplasie. L'oméprazole (Mopral®) est un inhibiteur de la pompe à protons très efficace, mais il pourrait favoriser la colonisation du tube digestif haut par *Candida* ou par des bactéries.

Ulcères infectieux

L'utilisation systématique prophylactique d'antiviraux et antifongiques lors de la mucite en aplasie a considérablement réduit le risque d'ulcère. Des lésions ulcérées à HSV, CMV peuvent cependant se voir chez les patients greffés en dehors de la période d'aplasie et de traitement spécifique.

Mucite sévère

L'érosion muqueuse observée dans les mucites sévères peut conduire à un saignement en nappe dont le seul traitement est la correction de la thrombopénie.

Douleur abdominale

Elle est souvent multifactorielle en aplasie et de diagnostic difficile. Les échographies doivent être répétées en cas de doute sur un abcès, hématome ou épanchement.

Toxicité de la chimiothérapie

Les colites sont fréquentes après chimio- ou radiothérapie, associées à une diarrhée. Lors d'utilisation de fortes doses (conditionnement de greffes), on peut observer une nécrose muqueuse extensive souvent hémorragique, des ulcérations, des douleurs sévères.

La perforation peut se voir lors de la lyse d'un lymphome transmural.

Maladie veino-occlusive (*voir* p. 556)

La douleur se situe classiquement dans l'hypocondre droit et est associée à une hépatomégalie, mais peut simuler un tableau pseudochirurgical.

Infections

Les infections à *C. difficile* peuvent s'accompagner de douleurs, ainsi que les colonisations digestives massives. Les abcès du foie et de la rate à *Candida* doivent être éliminés par un examen échographique.

Entérocolite neutropénique

C'est une complication classique de l'aplasie, se traduisant par une douleur du flanc droit, une fièvre, une diarrhée sanglante et des

vomissements. Un œdème du cæcum peut être retrouvé à l'échographie ou au scanner.

Clostridium septicum est le plus souvent impliqué et les patients ont parfois besoin d'une résection digestive chirurgicale en cas de nécrose et/ou de perforation. La mortalité est importante. Un traitement antibiotique anti-anaérobie est souvent associé.

Hématomes

Chez les patients thrombopéniques, on peut observer des hématomes intramuraux ou rétropéritonéaux lors d'un traumatisme occlusif minime ou absent. Le diagnostic nécessite un scanner ou un examen radiologique avec produit de contraste.

Pancréatite

Le sludge biliaire peut parfois obstruer le canal de Wirsung et entraîner une pancréatite.

Le CMV peut être responsable chez les patients greffés.

Enfin, la L-asparaginase fréquemment utilisée au cours des traitements de leucémies aiguës lymphoblastiques favorise des pancréatites dans les 10 jours qui suivent le début du traitement. Le tableau clinique et biologique est évident mais, sous aspiration digestive et diète, les symptômes régressent en quelques jours. Il est rare d'avoir à transférer un patient en réanimation pour des troubles métaboliques sévères secondaires à la pancréatite. À l'échographie, il existe un œdème, mais pas de zones de nécroses. L'évolution vers un faux kyste nécessitant un geste chirurgical, est exceptionnelle.

Douleur d'origine biliaire

Le sludge vésiculaire, lors de l'alimentation parentérale, a du mal à être évacué lors de la reprise de l'alimentation, et peut entraîner quelques douleurs et nausées rapidement régressives. Le diagnostic de cholécystite nécessitant un geste chirurgical est très difficile, l'échographie montrant classiquement des anomalies vésiculaires en dehors de toute cholécystite.

Perforation

Elle peut survenir sur le site de n'importe quelle ulcération.

Le diagnostic est souvent retardé, car la neutropénie masque les symptômes péritonéaux se traduisant par une défense abdominale. La recherche d'un pneumopéritoine sur une radiographie de l'abdomen sans préparation peut permettre de redresser le diagnostic.

LE REIN CHEZ LE PATIENT APLASIQUE

L'insuffisance rénale est une complication majeure de la prise en charge des hémopathies malignes. Chez le patient en aplasie, l'utilisation de produits néphrotoxiques est souvent la cause retenue. Il ne faut cependant pas méconnaître les désordres hydro-électrolytiques responsables de néphropathies et tubulopathies avec oligo-anurie et insuffisance rénale pouvant recevoir un traitement spécifique. Ces troubles hydro-électrolytiques ont été rapportés en début de chapitre (*voir* p. 529). Les autres causes d'insuffisances rénales aiguës et de désordres électrolytiques sont multiples au cours de l'aplasie.

Toute insuffisance rénale sévère conduisant à l'épuration extrarénale aggrave le pronostic vital des patients. D'abord parce qu'il s'agit d'une défaillance viscérale qui s'inscrit souvent dans un tableau d'atteinte multi-organique (état de choc, maladie veino-occlusive, CIVD), et ensuite parce que le patient doit être transféré d'un environnement protégé d'hématologie dans un service de réanimation, ce qui l'expose à un risque infectieux majoré.

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale aiguë (IRA) d'origine obstructive

Toute insuffisance rénale oligo-anurique chez un patient en aplasie doit faire impérativement rechercher une obstruction. En effet, bien que l'obstruction ne soit pas la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale, elle doit être systématiquement éliminée par une échographie rénale avant la mise en route de toute thérapeutique plus agressive (épuration extrarénale). L'obstruction aiguë est le plus souvent bilatérale, les douleurs lombaires peuvent manquer chez des patients recevant systématiquement des traitements antalgiques. Le diagnostic est fait sur la dilatation pyélocalicielle à l'échographie rénale. Le siège et le type d'obstruction doivent parfois être précisés par un examen tomodensitométrique. Les causes principales d'obstruction sont des masses tumorales rétropéritonéales, la lithiase urique et l'adénome de prostate. Chez le patient aplasique, il faut éviter les gestes invasifs tant que le risque infectieux et hémorragique persiste. On préférera une montée de sonde urétérale à une néphrostomie percutanée. En revanche, devant un adénome de prostate, il est parfois préférable de placer un cathéter sus-pubien plutôt qu'une sonde à demeure, en raison du risque infectieux inhérent à la sonde.

IRA par infiltration tumorale du parenchyme rénal

C'est un mécanisme rare qui peut se voir dans les lymphomes et les leucémies aiguës, mais qui disparaît généralement avec la mise en route de la chimiothérapie. Le diagnostic est porté sur la présence de gros reins palpables, d'anomalies caractéristiques de l'imagerie rénale, échographie ou tomodensitométrie. La disparition des lésions après la chimiothérapie permet de faire le diagnostic en évitant au patient une ponction-biopsie rénale.

IRA au cours des maladies veino-occlusives

Il s'agit d'un syndrome hépatorénal survenant rapidement après le diagnostic de maladie veino-occlusive lié essentiellement à l'hypoperfusion rénale et à l'ascite. Le traitement de la maladie veino-occlusive repose sur la restriction hydrosodée qui aggrave l'insuffisance rénale fonctionnelle. Les ponctions d'ascite avec des perfusions d'albumine pour maintenir la pression oncotique peuvent parfois améliorer transitoirement la perfusion rénale. Le pronostic repose cependant essentiellement sur l'évolution spontanée. La mise en route d'une dialyse chez un patient est un facteur pronostique extrêmement péjoratif.

IRA au cours des états septiques

Toute insuffisance rénale aiguë doit faire rechercher un épisode septique compliqué d'un état de choc. Un état infectieux septique latent doit être suspecté devant une oligoanurie, une hypotension, une prise de poids et de la fièvre. L'insuffisance rénale a alors un profil fonctionnel avec une natriurèse effondrée. Ce signe peut cependant manquer chez des patients recevant du furosémide.

IRA au cours des CIVD

On peut observer une insuffisance rénale aiguë au cours des CIVD secondaires aux LAM3 ou LAM5. Le tableau est souvent évocateur d'une nécrose tubulaire aiguë et régresse en quelques jours.

Insuffisance rénale des chimiothérapies (*voir aussi* p. 462)

Agents alkylants et nitroso-urées. Ces chimiothérapies ont une toxicité tubulaire dose-dépendante. La lomustine peut entraîner une nécrose tubulaire aiguë avec insuffisance rénale aiguë. Elle est surtout responsable d'atrophie rénale progressive par fibrose interstitielle en cas de traitement prolongé entraînant une dose cumulée supérieure à 1 200 mg/m^2.

Méthotrexate. Utilisé à forte dose (> 1 g/m^2), le méthotrexate peut précipiter dans les tubules rénaux, entraînant une nécrose épithéliale favorisée par l'acidité de l'urine. C'est la raison pour laquelle le méthotrexate à forte dose doit être associé à une importante diurèse alcaline (pH ≥ 7).

Insuffisance rénale et autres médicaments néphrotoxiques

Un grand nombre de médicaments utilisés chez les patients aplasiques sont néphrotoxiques. Il s'agit en premier lieu des antibiotiques et avant tout des aminosides. L'utilisation d'aminosides en dose unique par 24 heures diminue la néphrotoxicité. L'amphotéricine B est plus souvent responsable d'une tubulopathie avec perte de potassium. Chez certains patients, elle est responsable d'une insuffisance rénale aiguë sévère nécessitant l'arrêt du traitement. L'utilisation d'amphotéricine B sous forme lipidique (Ambisome® ou Abelcet®) ou d'un nouvel antifongique (capsofungine ou voriconazole) peut parfois améliorer une insuffisance rénale déjà installée. La ciclosporine A a une toxicité rénale dose-dépendante. La surveillance des taux sériques de ciclosporine doit permettre d'empêcher l'apparition d'une insuffisance rénale. Des signes cliniques sont souvent associés à un surdosage parallèlement à la survenue de l'insuffisance rénale : il peut s'agir de tremblements ou d'hypertension artérielle.

Désordres hydro-électrolytiques

Acidose métabolique

C'est souvent la conséquence d'une diarrhée (perte de bicarbonates), d'un choc septique ou d'une insuffisance rénale. Il s'agit parfois d'une acidose lactique liée à la prolifération tumorale que l'on peut voir chez des patients atteints de lymphome de Burkitt ou de leucémie hyperleucocytaire. Il peut s'agir d'une hyperproduction de lactates par la masse tumorale en croissance avec phénomène d'hypoxie locale, ou d'un défaut d'épuration hépatique et éventuellement rénale des lactates par infiltration hépatique et hypoxie locale associée. Cette acidose met souvent en jeu le pronostic vital. Le traitement est la chimiothérapie en urgence et l'épuration extrarénale.

Alcalose métabolique

Elle peut être en rapport avec une surcharge en bicarbonate de sodium, à des vomissements consécutifs à la chimiothérapie ou enfin à une perte urinaire en chlore avec une hypercalcémie.

MALADIE VEINO-OCCLUSIVE DU FOIE

Historiquement, cette complication a été décrite pour la première fois après intoxication chronique aux alcaloïdes et après chimiothérapie (carmustine, busulfan, cytarabine, azathioprine, 6-thioguanine). C'est en 1979 qu'apparaît la première série chez les greffés de moelle osseuse.

Incidence

L'incidence varie de 5 à 30 p. 100 dans les séries d'allogreffes et de 4 à 10 p. 100 dans les séries d'autogreffes. La mortalité est de 30 p. 100 environ.

Définition

La définition est histologique et l'on note différentes étapes :

— oblitération non thrombotique des veines centrolobulaires par du tissu conjonctif en position sous-endothéliale ;
— œdème précoce ;
— dilatation sinusoïdale ;
— dépôt de facteur VIII et de fibrine ;
— oblitération et nécrose hépatocytaire.

Les lésions histologiques ne sont pas proportionnelles à l'atteinte clinique.

Critères diagnostiques

Les signes cliniques apparaissent dans les trois premières semaines ▶ de la greffe. **Le diagnostic repose sur trois signes principaux**, peu spécifiques et peu sensibles, ce qui explique que l'incidence des maladies veino-occlusives varie selon les équipes :

— hépatomégalie douloureuse ;
— ictère à bilirubine conjuguée ;
— prise de poids.

Rapidement, le tableau évolue avec une ascite et apparition d'un syndrome hépato-rénal. Au stade terminal, il apparaît une insuffisance hépatocellulaire avec encéphalopathie et un tableau de défaillance multiviscérale. On note très fréquemment au départ une grande consommation de plaquettes (traduite par une inefficacité des transfusions), une diminution du facteur VII et de l'ATIII.

Facteurs de risque

▶▶ Le risque existe après autogreffe comme après allogreffe. **Le conditionnement joue un rôle majeur** et le risque est proportionnel à la quantité de chimiothérapie reçue antérieurement. La maladie veino-occlusive est ainsi exceptionnelle (0,8 p. 100) dans les séries d'allogreffes pour aplasie médullaire où le conditionnement est essentiellement immunosuppresseur.

Les autres facteurs de risque sont :

— une greffe pour hémopathie maligne (sauf les leucémies aiguës lymphoblastiques) ;
— un traitement par gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) aux doses classiques ;
— un conditionnement avec irradiation corporelle totale (dose unique > dose fractionnée) ;
— un conditionnement avec busulfan ;
— une utilisation de méthotrexate et de ciclosporine après allogreffe (rôle du cytochrome P450) ;
— un deuxième greffe ;
— un âge > 15 ans ;
— des SGOT prégreffe > 4 fois la normale ;
— une hépatopathie prégreffe.

Diagnostic différentiel

Ce sont le syndrome de Budd-Chiari et l'insuffisance ventriculaire droite. L'écho-Doppler hépatique et l'échographie cardiaque peuvent aider au diagnostic, mais la prise de pressions veineuses au cours d'un cathétérisme est l'examen le plus sensible.

Traitement

Traitement préventif. Aucune étude contrôlée n'a permis de définir une prophylaxie efficace. On peut proposer l'héparine à dose isocoagulable (100 UI/kg/j).

Traitement curatif. Il est essentiellement symptomatique et repose sur une restriction hydrosodée stricte et une diminution des traitements néphrotoxiques. L'effet des activateurs du plasminogène (streptokinase, TPA recombinant) n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée. Des cas isolés de réponses spectaculaires ont été rapportés, même au stade d'encéphalopathie. Leur utilisation reste très limitée en raison du risque hémorragique majeur chez des patients profondément thrombopéniques. Quelques dérivations portocaves, shunts intrahépatiques

(TIPS) ou transplantations hépatiques ont été réalisés, mais la maladie veino-occlusive peut atteindre progressivement plusieurs organes (poumon par exemple) et ces approches semblent donc d'un intérêt incertain. Le défibrotide IV semble apporter un bénéfice clinique s'il est utilisé précocement, mais est encore en évaluation.

POUR EN SAVOIR PLUS

Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. Crit Care Clin, 2010 ; *26* : 133-150.

Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. Semin Thromb Hemost, 2001 ; *27* : 593-604.

Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J Haematol, 2004 ; *127* : 3-11.

Del Toro G, Morris E, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: Pathophysiology, definition, and alternative treatment approaches. Clin Adv Hematol Oncol, 2005 ; *3* : 54-61.

Patte C, Sakiroglu O, Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. Semin Hematol, 2001 ; *38* : 9-12.

Wadleigh M, Ho V, Momtaz P, Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: Pathogenesis, diagnosis and treatment. Curr Opin Hematol, 2003 ; *10* : 451-462.

Chapitre 12

Complications infectieuses

A. Buzyn et F. Suarez

INFECTIONS BACTÉRIENNES

L'intensification des chimiothérapies et l'utilisation des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont permis ces dernières années d'améliorer le pronostic des hémopathies malignes, mais ont accru le risque infectieux lié à la neutropénie et à l'immunodépression. Les risques infectieux dépendent des facteurs de risque. Ceux-ci peuvent être cumulés (corticothérapie chez un patient neutropénique et hypogammaglobulinémique par exemple).

Les facteurs de risque reconnus sont :

— la neutropénie, en particulier polynucléaires neutrophiles < 0,1 G/l ;
— l'hypogammaglobulinémie ;
— un déficit de l'immunité cellulaire ;
— une réaction du greffon contre l'hôte ;
— une mucite post-chimiothérapie ou post-radique ;
— un cathéter central endoveineux ;
— la dénutrition ;
— une corticothérapie prolongée ;
— un traitement immunosuppresseur (tableau 12-I).

Un certain nombre de méthodes de prévention sont mises en œuvre dans les services pour réduire le risque infectieux. La méthode principale repose sur l'hygiène du personnel soignant et des malades. La décontamination digestive n'est plus utilisée car elle ne réduit pas les épisodes bactériémiques et augmente le risque d'infection fongique. Elle peut être discutée dans certains cas (décontamination sélective chez des patients porteurs de bactéries multirésistantes avec une forte charge bactérienne).

Tableau 12-I **Germes les plus souvent retrouvés en fonction des facteurs de risque.**

Facteurs de risque	Germes
Hypogammaglobulinémie	Bactéries extracellulaires encapsulées CG+, en particulier *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae*
Déficit de l'immunité cellulaire : maladie de Hodgkin, corticothérapie	*Listeria*, *Salmonella*, *Nocardia*, mycobactéries, *Legionella*, *Cryptococcus neoformans*, coccidioidomyces
Splénectomie, asplénie fonctionnelle après irradiation locale ou ICT	CG+, et en particulier purpura fulminans pneumococcique
Monocytopénies Neutropénies	À un moindre degré : *Salmonella*, mycobactéries, *Listeria*, *Legionella*, BG–, CG+, *Candida* sp. et *Aspergillus* sp.

CG+ : cocci à Gram positif ; BG– : bacilles à Gram négatif ; ICT : irradiation corporelle totale.

En l'absence de décontamination digestive, l'utilisation d'une alimentation complètement stérile n'a pas d'intérêt. Cependant, une alimentation protégée, excluant certains types d'aliments, reste indispensable. Chez les patients greffés, cette prévention doit être plus prolongée, et élargie à de nombreux germes opportunistes (tableau 12-II).

ÉVALUATION DU RISQUE (tableau 12-III)

Le risque infectieux est proportionnel à la profondeur de la neutropénie et à sa durée. Les infections bactériennes sont rares pour un chiffre de polynucléaires supérieurs à 0,5 G/l (moins d'une infection par 100 jours). Entre 0,1 et 0,5 G/l de polynucléaires neutrophiles, le risque est en moyenne de deux infections par 100 jours. Quand les patients ont moins 0,1 G/l de polynucléaires, le risque est de 5 infections par 100 jours.

Le risque d'infection bactérienne existe très précocement après le début de la neutropénie. À l'inverse, la résolution de la neutropénie est un élément favorable majeur pour les infections contractées en période d'aplasie.

Toute fièvre survenant en période d'aplasie doit être considérée comme d'origine infectieuse, puisque cliniquement la symptomatologie

Tableau 12-II **Possibilités de prophylaxie anti-infectieuse.**

Prophylaxie	Germe	Indication
Ventilation d'air filtré	*Aspergillus*	Neutropénie prolongée > 2 semaines
Vaccination antipneumococcique et anti-*Haemophilus B*	Certains sérotypes du pneumocoque et *Haemophilus B*	Splénectomie ou irradiation splénique > 40 Gy ou ICT
Pénicilline per os	CG+, et en particulier pneumocoque sensible à la pénicilline	Splénectomie ou irradiation splénique > 40 Gy ou ICT
Triméthoprime-sulfaméthoxazole 3 jours par semaine	*Pneumocystis jirovecii* (pneumocytose) et *Toxoplasma gondii* (toxoplasmose)	Greffe de CSH Corticothérapie au long cours (LAL) ou traitement par fludarabine, cladribine, ou Campath®
Atovaquone	*Pneumocystis jirovecii* et *Toxoplasma gondii*	Greffe de CSH Corticothérapie au long cours (LAL) ou traitement par fludarabine, cladribine ou alemtuzumab
Pentamidine en aérosols	*Pneumocystis jirovecii* (pneumocytose) *Attention* : pas de couverture du risque toxoplasmique et risque de mauvaise diffusion pulmonaire chez certains patients	Greffe de CSH Corticothérapie au long cours (LAL) ou traitement par fludarabine, cladribine, ou alemtuzumab
Thiabendazole et ivermectine	*Strongyloides stercoralis* (anguillule)	Patients ayant séjourné en zone d'endémie ayant une neutropénie ou une corticothérapie prolongée
Immunoglobulines polyvalentes	VZV	En cas de contage < 3 jours d'un patient immunodéprimé (corticothérapie)
Valaciclovir	VZV	Greffe de CSH Corticothérapie au long cours (LAL) ou traitement par fludarabine, cladribine, ou alemtuzumab

CG+ : cocci à Gram positif. CSH : cellules souches hématopoïétiques. ICT : irradiation corporelle totale. LAL : leucémie aiguë lymphoblastique. VZV : virus varicelle-zona.

Tableau 12-III **Règles de l'antibiothérapie du patient neutropénique fébrile.**

- La mise en route du traitement est une urgence
- Il ne faut pas attendre la présence d'un foyer clinique ou le résultat des hémocultures ou des éventuels examens d'imagerie
- L'antibiothérapie de première intention doit avoir un spectre large, couvrant les bacilles Gram négatif, et en particulier le *Pseudomonas aeruginosa*. Les bêtalactamines (ou les céphalosporines de troisième génération) sont les molécules les plus utilisées, seules ou en association, dans ce contexte

L'intérêt de l'association avec un aminoside n'est pas clairement démontré chez le neutropénique. Cette association n'est pas systématique mais néanmoins largement utilisée en cas de sepsis mal toléré. Elle est indispensable en cas de choc spetique ou en cas de documentation d'une espèce résistante

- Le choix l'antibiothérapie doit prendre en compte :
  - le passé microbiologique du patient lors d'épisodes aplasiques antérieurs
  - la colonisation éventuelle du patient
  - la présence de certaines portes d'entrée (cathéter central, mucite, cellulite périnéale)
  - une décontamination digestive
  - l'écologie du service dans lequel a séjourné le patient (spectre de résistance des bactéries)
  - l'utilisation en empirique des carbapénèmes est à proscrire du fait de l'émergence de bacilles Gram négatif résistants (producteurs de carbapénèmase). Ils sont réservés aux infections sévères (choc septique) ou documentées à bacilles Gram négatif producteurs de bêtalactamase à spectre élargi (BLSE) ou de céphalosporinase déréprimée (Case+)
- L'utilisation d'un glycopeptide en première intention n'est pas justifiée en l'absence de circonstance particulière (forte incidence de staphylocoques dorés méthicilline résistants ou streptocoques, tunnellite sur cathéter)
- Un foyer digestif, périnéal ou oropharyngé nécessite un antibiotique anti-anaérobie

La persistance de la fièvre à la 48e heure doit faire discuter l'élargissement du spectre antibiotique et discuter l'adjonction d'un antiviral et d'un antifongique. L'utilisation du scanner thoracique en coupes fines même chez le patient neutropénique et la surveillance de l'antigène galactomannane sont d'une grande aide pour diagnostiquer une infection fongique invasive (parfois seulement responsable d'une fièvre isolée sous antibiotiques)

est pauvre, du fait de l'absence de signes inflammatoires (pas de polynucléaires neutrophiles = absence de formation de pus).

Le traitement ne doit pas être retardé car l'infection peut rapidement mettre en jeu le pronostic vital. Une fièvre de plus de 38,5 °C survenant en absence de cause évidente (transfusion ou chimiothérapie)

doit imposer la recherche d'un foyer (site d'insertion du cathéter central, radiographie de poumon, examen de la cavité buccale et du périnée), la pratique de deux hémocultures à une demi-heure d'intervalle et la mise en route d'une antibiothérapie à large spectre, sans attendre le résultat des prélèvements. De fait, plus de 50 p. 100 des fièvres en aplasie restent non documentées bactériologiquement.

Les agents antibactériens utilisés doivent tenir compte de l'écologie locale des services dans lequel le patient a été hospitalisé précédemment. Toute fièvre en période d'aplasie doit être considérée comme la possible récurrence d'une infection antérieure, et le passé infectieux du patient doit être pris en compte à chaque nouvelle aplasie.

Le choix de l'antibiothérapie doit inclure la toxicité, le risque d'émergence d'un mutant résistant, le risque de surinfection et le prix.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Premier épisode fébrile

Le spectre de ces infections a changé au cours des dernières années en raison de l'utilisation systématique d'antibiotiques à large spectre. On voit ainsi diminuer l'incidence des infections précoces à bacille Gram négatif (BGN) et augmenter celle des infections à cocci Gram positif (CG+).

La stratégie antibiotique, qui est donc empirique, repose sur des données épidémiologiques (tableau 12-IV). Les BGN, et en particulier *Escherichia coli*, représentent un tiers des bactéries isolées au cours du premier épisode fébrile. Les deux tiers restants sont représentés par les infections à CG+. Ce rapport était inverse il y a quelques années. La porte d'entrée des infections à BGN est généralement la muqueuse intestinale endommagée. Parmi ces infections à BGN, *Pseudomonas aeruginosa* concerne moins de 5 p. 100 des premiers épisodes fébriles, mais sa fréquence augmente avec la durée de l'aplasie. La colonisation est un élément prédictif majeur de la survenue d'une infection, c'est pourquoi les patients ayant une aplasie prolongée doivent avoir des prélèvements bactériologiques répétés, en particulier des coprocultures.

Parmi les CG+, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, streptocoques hémolytiques, *Corynebacterium spp*. sont les organismes les plus fréquemment rencontrés. La porte d'entrée des streptocoques est généralement la muqueuse buccale ; ainsi les patients souffrant d'une mucite post-chimiothérapie ou d'ulcérations liées à herpèsvirus présentent un risque particulier. De larges séries rapportent également un risque accru lors de l'utilisation de la cytarabine à forte dose.

Tableau 12-IV **Risques infectieux au cours de la période de neutropénie post-greffe.**

	Fréquence relative	Morbidité
Premier épisode fébrile		
– Staphylocoque	+++	+
– Streptocoque α-hémolytique	+	++
– Bacille Gram négatif	++	+++
Fièvre persistante		
– Bacille Gram négatif résistant aux antibiotiques	+	+++
– Staphylocoque	+++	+
– *Candida sp.*	++	++
– *Aspergillus sp.*	+	+++
– Autres champignons	+	++

En ce qui concerne les staphylocoques, l'utilisation croissante des voies veineuses centrales est invoquée pour rendre compte de l'émergence large de ce germe. Les infections à staphylocoques à coagulase négative (essentiellement *Staphylococcus epidermidis*) ont une mortalité très faible même, lors d'une colonisation du cathéter central. L'usage de « verrous » de vancomycine peut parfois permettre de laisser le cathéter en place. Cette faible morbidité doit être prise en compte pour l'utilisation des glycopeptides dans l'antibiothérapie probabiliste.

Deuxième épisode fébrile

Après la mise en route d'une antibiothérapie, la flore microbienne se transforme, les surinfections se manifestent par une fièvre récurrente ou persistante, et elles sont d'une étiologie plus hétérogène. Les infections les plus communes sont celles à BGN et particulièrement celles résistantes au régime antibiotique utilisé pour traiter le premier épisode fébrile. Celles-ci sont rapidement sévères et doivent conduire à élargir le spectre antibiotique vis-à-vis des germes habituellement résistants aux bêtalactamines (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*).

Dans cette deuxième catégorie de germes, on retrouve également *Staphylococcus epidermidis* qui représente environ la moitié des infections retrouvées. Ils sont peu virulents et faciles à isoler à partir des hémocultures faites sur les cathéters centraux. La place du glycopeptide peut être discutée en cas d'hémoculture récurrente avec un même staphylocoque isolé (antibiogramme).

Le troisième type de germes rencontré, représentant environ un tiers des surinfections, est *Candida sp*. (*voir* p. 569).

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DE PREMIÈRE INTENTION DANS LES NEUTROPÉNIES PROFONDES ET PROLONGÉES

Les prélèvements bactériologiques ne doivent pas retarder la mise en route du traitement qui doit débuter au plus tard 4 heures après l'apparition de la fièvre. Initialement, l'antibiothérapie doit être dirigée contre les germes les plus fréquemment rencontrés, mais également potentiellement les plus dangereux. Une bêtalactamine comme la Tazocilline® (pipéracilline et tazobactam) ou une céphalosporine de troisième génération active sur *Pseudomonas* (Fortum®, ceftazidime) est le premier choix habituel de la majorité des équipes. Ce choix doit être dicté par différents critères :

— les éventuels épisodes infectieux antérieurs dont on sait le risque de récidive à l'occasion d'aplasies successives ;

— l'existence de facteurs de risque d'infection à streptocoques (mucite) qui fait généralement préférer la Tazocilline® qui possède une bonne activité antistreptococcique (notamment contre l'entérocoque) à la différence du Fortum® qui doit dans ce cas être associé à un glycopeptide ;

— la colonisation éventuelle du patient, qui peut nécessiter d'utiliser un carbapénème en première intention ;

— la colonisation éventuelle du service hospitalier (certains BGN sont résistants à la Tazocilline®, mais restent sensibles au Fortum®, ou vice versa).

Certains discutent la place de l'aminoside en association à une bêtalactamine de première intention en raison de sa toxicité rénale et du besoin de surveillance des taux sériques. Certaines études ont en effet montré qu'une bêtalactamine en monothérapie pouvait être efficace. De plus, les modifications du volume de distribution chez le patient neutropénique rendent très incertain l'effet post-antibiotique habituellement associé aux aminosides. Lorsqu'on choisit d'associer un aminoside à une bêtalactamine, il ne faut généralement pas dépasser 5 jours (en surveillant les taux sériques au-delà de 3 jours d'utilisation). En dehors de la Tazocilline® et du Fortum®, le céfépime (Axepim®) est une bêtalactamine (céphalosporine) possédant une

bonne couverture sur *Pseudomonas aeruginosa*, qui à la différence du Fortum® garde une bonne activité sur les CG+ (à l'exception de l'entérocoque). Elle peut être une bonne alternative aux deux autres bêtalactamines, d'autant plus qu'elle est aussi active sur certains BGN hyperproducteurs de céphalosporinase. À la différence de la Tazocilline®, les céphalosporines n'ont pas une bonne efficacité contre les anaérobies. L'existence de foyers cliniques comme une cellulite périnéale nécessite l'adjonction d'une molécule active sur les germes anaérobies (métronidazole, Flagyl®).

Cas particuliers

En cas d'insuffisance rénale, on peut associer une quinolone à la bêtalactamine, pour éviter la toxicité rénale des aminosides.

En cas d'allergie aux bêtalactamines, on peut proposer une association d'aztréonam et d'aminoside qui ont une activité essentiellement axée sur les BGN. Il faut donc considérer dans ce cas que le patient n'est pas couvert sur les streptocoques, ce qui doit conduire à associer un glycopeptide de première intention. L'utilisation de cette stratégie est à limiter aux allergies vraies du fait de la moins bonne couverture sur les BGN.

PLACE DES GLYCOPEPTIDES

La place des glycopeptides est largement discutée. Malgré l'incidence croissante des septicémies ou bactériémies à staphylocoques coagulase négative, aucune étude n'a pu montrer que l'adjonction immédiate d'un glycopeptide apporte un bénéfice au patient en cas d'antibiothérapie probabiliste. Il semble donc que le fait de prescrire un glycopeptide après seulement 48 ou 72 heures d'antibiothérapie pour une fièvre non documentée ne soit pas préjudiciable, car ces infections à staphylocoques coagulase négative ont une faible morbidité. En revanche, en cas de colonisation du patient par le staphylocoque doré résistant à la méthicilline ou le streptocoque, l'administration systématique de glycopeptide peut être justifiée. La plupart des équipes cherchent maintenant à retarder encore leur mise en route, en raison de la résistance croissante de certains germes (entérocoque) aux glycopeptides.

Il faut souligner qu'un glycopeptide n'est actif (n'atteint la CMI) que 48 heures après sa mise en route, et qu'en cas d'infection prouvée à staphylocoque résistant à la méthicilline, il peut être licite d'adjoindre au départ un autre antistaphylococcique comme la rifampicine ou la fosfomycine. Les glycopeptides doivent faire l'objet d'un dosage

sérique systématique (et cibles des taux résiduels d'au moins 20 à 25 mg/l pour la vancomycine). L'utilisation de la vancomycine en continu sur 24 heures est recommandée.

En cas d'intolérance ou d'allergie vraie aux glycopeptides, le linézolide (Zivoxid®) peut être utilisé mais son efficacité est moins établie dans ce contexte.

TRAITEMENT DE SECONDE INTENTION (*voir* tableau 12-IV)

Il doit être discuté en cas de persistance de la fièvre 48 heures après la mise en route de l'antibiothérapie initiale. Cette dernière doit également être remise en question en cas de documentation bactériologique initiale ou lors de la **réapparition d'un syndrome infectieux après une apyrexie**. En cas de documentation bactériologique, l'antibiogramme guidera le choix thérapeutique sans réduire le spectre d'activité sur le germe isolé, car un deuxième épisode fébrile avec un germe résistant peut survenir à tout moment. Lorsqu'il n'y a pas de documentation bactériologique, l'antibiothérapie seconde dépend totalement des antibiotiques utilisés de première intention puisqu'il s'agit simplement d'élargir le spectre initial. S'il peut être licite en cas de suspicion d'infection du cathéter d'ajouter un glycopeptide, en cas de pneumopathie ou de cellulite périnéale d'associer un antibiotique actif sur les BGN à bêtalactamases à spectre élargi (*Pseudomonas* résistant à la ceftazidime ou *Klebsiella* résistante), reposant essentiellement sur l'imipénem, il n'est pas forcément nécessaire (surtout si la tolérance clinique et biologique est bonne), de modifier le traitement antibactérien. La principale question à ce stade est celle de l'introduction d'un traitement antifongique empirique (*voir plus loin*).

CAS PARTICULIER DES NEUTROPÉNIES PROFONDES DE COURTES DURÉES (polynucléaires neutrophiles < 0,5 g/l pendant une durée de moins de 7 jours)

Cela concerne essentiellement les aplasies de chimiothérapie de lymphomes qui sont souvent prises en charge en dehors de l'hôpital. Les stratégies visent à alléger le traitement antibiotique et à éviter au maximum l'hospitalisation. Ces patients sont rarement atteints de septicémies à bacille pyocyanique, ce qui permet l'utilisation de bêtalactamines orales inactives sur ce germe. On utilise fréquemment une bêtalactamine en monothérapie (Augmentin® ou Zinnat®) ou associée à une quinolone (Ciflox®). L'emploi des quinolones seules n'est pas recommandé à l'exception de la lévofloxacine (Tavanic®) qui présente l'avantage d'une bonne action anti-*Pseudomonas* et contre les

streptocoques, et qui est utilisée par certains en traitement empirique chez le patient neutropénique. Le point le plus important est d'évaluer systématiquement la tolérance de l'épisode fébrile (appel systématique du patient fébrile au médecin de garde du service d'hématologie). Le moindre doute sur la tolérance (fortes nausées, diarrhées importantes, toux ou dyspnée, céphalées, comorbidités importantes) doit conduire à la prise en charge de l'épisode fébrile en milieu hospitalier.

DURÉE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

Il ne faut pas courir le risque d'une « fenêtre » dans l'antibiothérapie chez un patient agranulocytaire.

Il n'est pas licite d'arrêter une antibiothérapie de première intention lorsque le patient devient apyrétique, mais reste agranulocytaire. Dans les neutropénies à haut risque, il est recommandé de poursuivre l'antibiothérapie jusqu'à la sortie d'aplasie (polynucléaires neutrophiles > 0,5 G/l). En sortie d'aplasie, l'antibiothérapie peut être interrompue si le patient ne présente pas de foyer cliniquement détectable, en particulier une pneumopathie ou une cellulite. Dans le cas des septicémies à bacille pyocyanique, on doit discuter la poursuite du traitement au-delà de la sortie de l'aplasie si le patient n'a pas reçu 15 jours de traitement adapté.

En cas de fièvre persistante après la sortie de l'aplasie, on peut se permettre de cesser l'antibiothérapie afin d'effectuer une fenêtre thérapeutique pour reprendre les investigations bactériologiques. La cause de la fièvre peut être médicamenteuse. En sortie d'aplasie, il faut également redouter l'apparition d'une pneumocystose, d'une fièvre d'origine virale ou d'une candidose profonde, ainsi qu'une infection du cathéter central (tableau 12-V).

Tableau 12-V **Causes des fièvres inexpliquées après la sortie d'aplasie.**

– Infection du cathéter central
– Sinusite
– Infections à CMV
– Pneumocystose
– Candidose hépatosplénique
– Aspergillose pulmonaire ou disséminée
– Fièvre aux antibiotiques

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 591.

INFECTIONS FONGIQUES

Les facteurs de risque des infections fongiques systémiques sont : la neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/l) supérieure à 8 jours, le risque augmentant avec la durée de la neutropénie ou quand le chiffre de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 0,1 G/l.

La corticothérapie prolongée est également un facteur de risque favorisant.

La prise en charge thérapeutique des infections fongiques se distingue par :

— la difficulté à isoler le germe dans la majorité des cas ;
— une maniabilité des antifongiques plus difficile ;
— l'absence de tests standardisés utilisables en pratique courante pour déterminer la sensibilité in vitro.

Ces infections sont souvent de diagnostic difficile. De nombreux progrès ont néanmoins été faits ces dernières années avec le développement de la surveillance systématique de l'antigénémie aspergillaire, le recours plus facile au scanner thoracique pour dépister les images précoces, et plus récemment le développement de la surveillance des bêta-D-glucanes et de la PCR aspergillaire.

Chez les patients neutropéniques, les champignons en cause sont surtout *Candida* et *Aspergillus spp*. Un certain nombre de champignons plus rares voient leur incidence augmenter chez les patients neutropéniques, comme *Fusarium sp*., *Scedosporium apiospermum* (*P. boydii*), *Mucorales sp*. ou *Trichosporon beigelii*.

INFECTIONS À *CANDIDA*

Clinique

Candida albicans est le germe le plus fréquemment retrouvé dans les candidémies (75 p. 100), mais on voit une augmentation progressive des souches non *albicans* dans la plupart des études récentes.

La bouche et le tube digestif sont le plus souvent colonisés chez le patient neutropénique. C'est le point de départ de l'infection dans la majorité des cas. La dissémination peut également provenir du cathéter central.

Le signe clinique habituel est une fièvre inexpliquée prolongée chez un patient recevant des antibiotiques à large spectre. Cependant, on peut observer chez certains patients une fièvre très élevée associée à des frissons et un état de choc et, dans ce cas, l'évolution de la candidémie peut être foudroyante. Il faut régulièrement rechercher

des lésions cutanées papulaires ou nodulaires érythémateuses ou cuivrées, le plus souvent diffuses, qui doivent être systématiquement biopsiées pour l'étude histologique et la mise en culture. Dans ce type de tableau, on note très fréquemment une myosite sévère révélée par des myalgies brutales et l'élévation des CPK, qui est principalement due à *Candida tropicalis*. Les hémocultures classiques ne sont positives que dans 25 à 50 p. 100 des cas.

Le diagnostic d'infection pulmonaire à *Candida* est difficile car la présence de *Candida* au lavage broncho-alvéolaire est souvent due à la contamination orale, mais on les retrouve dans des séries autopsiques. Les lésions sont des infiltrats nodulaires ou des micro-abcès. En revanche, chez le patient neutropénique, l'isolement de filaments est très suspect d'infection invasive à *Aspergillus sp*.

Traitement

Traitement empirique

On ajoute un traitement antifongique en l'absence d'infection documentée chez un patient neutropénique restant fébrile après 72 heures d'antibiothérapie à large spectre incluant un glycopeptide. L'amphotéricine B liposomale (Ambisome®, 3 mg/kg/j) a une place dans cette indication et couvre également les filaments. De même, la capsofungine (Cancidas®) peut être utilisée en situation de traitement empirique. Son intérêt réside en une excellente tolérance clinique et biologique, mais il faut garder à l'esprit que son spectre ne couvre pas les mucormycoses ou encore *Fusarium*. La place du fluconazole n'est pas évidente dans cette indication, en raison de la fréquence des germes résistants (*Candida glabrata*, *Candida krusei* ou *Aspergillus*). En l'absence d'infection fongique prouvée, le traitement est arrêté dès la sortie d'aplasie.

Traitement des candidémies documentées (tableau 12-VI)

Une seule hémoculture positive suffit à porter le diagnostic et l'amphotéricine B est, là aussi, le traitement de référence, en raison de son spectre et de son faible coût. Si *Candida albicans* est prouvé, on peut alors utiliser le fluconazole (Triflucan® à la dose de 400 mg/j en IV) qui présente une moindre toxicité. La flucytozine (Ancotil®, 100 à 150 mg/kg/j en 4 doses) est synergique avec les dérivés de l'amphotéricine B sur certaines souches de *Candida*, mais a une toxicité hématologique.

En cas de candidose systémique prouvée, la dose totale d'amphotéricine B possédant une action curative est de l'ordre de 1 à 2 g en 6 à 12 semaines. Devant la très mauvaise tolérance clinique et rénale

Tableau 12-VI **Spectre d'action comparé des antifongiques (d'après la Conférence de consensus, 2004).**

	Candida albicans	***Candida glabrata***	***Candida krusei***	***Cryptococcus neoformans***	***Aspergillus***	***Fusarium***	**Mucorales**	***Scedosporium***
Amphotéricine B	+++	+++	++	+++	+++	++	++	++
5-Fluorocytosine	++	–	+	+++	+	–	–	–
Itraconazole	+++	+		++	+++	++	–	++
Fluconazole	+++	+	–	+++	–	–	–	–
Voriconazole	+++	++	++	+++	+++	++	–	++
Posaconazole	+++	++	++	+++	+++	+++	± à ++	++
Capsofungine	+++	+++	+++	– ?	++	– ?	– ?	– ?

de ce traitement, il est rarement maintenu pendant une telle durée. Là encore, l'amphotéricine B sous une forme lipidique (Ambisome® ou Abelcet®), la capsofungine (Cancidas®) ou le voriconazole (VFend®) sont régulièrement utilisés et leur place respective est variable selon les équipes.

La **colonisation du cathéter central** ou la **positivité des hémocultures sur cathéter imposent le retrait de ce dernier**. Il faut éviter de poser une voie centrale tant que persistent des hémocultures positives à *Candida* pour éviter la colonisation d'un deuxième cathéter.

Traitement des candidoses hépatospléniques

Le tableau des candidoses hépatospléniques est généralement secondaire à un épisode initial de neutropénie fébrile. C'est un diagnostic fréquemment évoqué après la sortie d'aplasie lorsqu'il persiste une fièvre, une altération de l'état général, la persistance d'un syndrome inflammatoire, une augmentation isolée des phosphatases alcalines et une hépatosplénomégalie. Les hémocultures sont rarement positives car il s'agit de granulomes liés à la reconstitution immunitaire, avec une faible charge fongique. Le diagnostic repose donc sur l'anamnèse clinique, l'aspect évocateur au scanner et en IRM (l'échographie a un faible intérêt). La ponction-biopsie hépatique peut apporter le diagnostic soit en permettant d'isoler le germe à partir de fragments biopsiques, soit sur des arguments histologiques. Les souches les plus souvent incriminées sont *Candida albicans* et *C. tropicalis*. Le traitement doit durer 6 mois à 1 an. Une corticothérapie associée peut être parfois utile.

Traitement des candidoses orales et des œsophagites

Le traitement préventif est primordial. Les soins de bouche à base de bicarbonate de sodium associé à la nystatine ou à l'amphotéricine B doivent être pluriquotidiens. Les antifongiques n'agissent que par contact, il faut que le dernier bain de bouche soit celui contenant l'antifongique, et recommander au patient de ne pas boire immédiatement. Ces colonisations digestives à *Candida* sont extrêmement fréquentes en aplasie et favorisées par les mucites et la décontamination digestive. Ces colonisations sont traitées par des dérivés imidazolés.

ASPERGILLOSE INVASIVE

Le risque d'aspergillose est majeur lorsque la neutropénie est inférieure à 0,1 G/l pendant plus de 21 jours et s'il existe une cortico-

thérapie prolongée. Le risque d'infection aspergillaire augmente de 4 p. 100 par jour après 3 semaines de neutropénie. Le risque d'infection aspergillaire est de 70 p. 100 au-delà de 5 semaines d'aplasie profonde. L'existence de chantiers à proximité des unités de soin augmente le risque de colonisation aspergillaire de l'air, et est responsable de petites épidémies. Le traitement préventif repose sur l'utilisation de chambres ventilées par un air stérile (pression positive ou flux laminaire). Le point de départ des infections à *Aspergillus* est l'arbre respiratoire. Cependant les essais à base de spray d'amphotéricine B ou d'aérosol en prévention de la colonisation n'ont pas prouvé leur efficacité.

Lorsqu'il existe une aspergillose invasive chez un patient neutropénique ou immunodéprimé, la mortalité variait, il y a quelques années, de 50 à 100 p. 100. Les nouveaux antifongiques ont considérablement modifié le pronostic. Le diagnostic repose sur la positivité d'une culture d'un liquide de lavage broncho-alvéolaire (présence de filaments mycéliens) qui est très rarement obtenue. De ce fait, des critères permettant le diagnostic précoce des infections fongiques invasives et notamment des aspergilloses invasives ont été développés et se basent sur l'association de signes cliniques, radiologiques et biologiques. L'antigénémie aspergillaire (antigène galactomannane) est surveillée au moins deux fois par semaine dans le sérum (seuil de positivité à 0,5). La sensibilité est de l'ordre de 90 p. 100 avec une spécificité de l'ordre de 95 p. 100. Les quelques faux positifs de l'antigénémie reposent sur une alimentation riche en lactose chez l'enfant ou l'administration concomitante de certains lots de bêtalactamines chez le patient. Les arguments radiologiques (scanner thoracique) sont un foyer nodulaire unique ou multiple d'allure floconneux avec des images en verre dépoli (saignement intra-alvéolaire). La présence d'un signe du croissant (bandes d'air) ou le signe du halo sont des signes plus tardifs. L'association des divers signes cliniques, biologiques et/ou radiologiques définit les aspergilloses prouvées, probables ou possibles, selon le niveau de présomption. Le traitement curatif est indiqué devant toute aspergillose prouvée ou probable, et le traitement empirique devant une aspergillose possible (en pratique une fièvre persistante sous antibiotiques à large spectre chez un patient à risque). Le traitement curatif de référence repose sur le voriconazole, l'amphotéricine B (Ambisome®) ou la caspofungine. L'utilisation de cette dernière doit être prudente devant le risque de voir émerger des espèces résistantes (*Aspergillus* non *fumigatus* ou filaments non aspergillaires). Les bithérapies peuvent être proposées en cas d'échec mais les associations les plus efficaces ne sont pas encore validées.

Le traitement empirique repose sur les mêmes agents, même si le voriconazole n'a pas l'AMM dans cette indication. Le traitement

préemptif est une alternative au traitement empirique. Il repose sur l'introduction d'un antifongique actif sur l'aspergillose seulement devant des signes cliniques et biologiques évocateurs (fièvre, douleurs thoraciques et/ou toux, sinusite, signes biologiques ou radiologiques mineurs) chez un patient à risque. Devant toute aspergillose traitée, une surveillance par scanner thoracique doit être réalisée afin de dépister un éventuel échec précoce (majoration des nodules). Le scanner permet en outre une meilleure appréciation de la localisation des nodules et de leur rapport avec les vaisseaux (risque d'hémoptysie par érosions vasculaires). La chirurgie garde sa place pour certaines lésions (en sortie d'aplasie) car elle permet l'élimination plus rapide des tissus nécrose et du foyer infectieux.

Le posaconazole (Noxafil®) est un nouvel antifongique azolé doté d'un spectre intéressant sur différentes espèces aspergillaires et possiblement sur certains zygomycètes. Il est utilisé en cas d'échec d'autres antifongiques, mais a aussi l'AMM pour le traitement préventif chez le patient à risque (neutropénie prolongée post-chimiothérapie et allogreffé avec réaction du greffon contre l'hôte [GVH] traité par corticoïdes). Il a le désavantage de n'être disponible que par voie orale avec des contraintes liées à son absorption (avec un repas gras ou du coca). Les antifongiques azolés (voriconazole, posaconazole) doivent faire l'objet d'une surveillance de leur taux sérique afin d'optimiser leur efficacité. Le fluconazole n'a aucune efficacité sur les champignons filamenteux.

TOXICITÉ DES ANTIFONGIQUES

Administration et toxicité de l'amphotéricine B

L'amphotéricine B n'est plus utilisée sous sa forme standard. Elle a laissé la place à l'utilisation de sa forme lipidique beaucoup mieux tolérée (Ambisome®, plus rarement Abelcet®). La posologie de l'Ambisome® est de 3 mg/kg, mais peut être portée à 5 mg/kg/j, voire plus, selon les cas (zycomycoses).

Les complications secondaires sont essentiellement rénales. Il peut s'agir d'une tubulopathie proximale qui survient en moyenne après 15 jours de traitement et se traduit par une hypokaliémie. Celle-ci régresse généralement à l'arrêt du traitement.

Il peut s'agir également d'une insuffisance rénale souvent plus tardive. La toxicité glomérulaire est liée à une réduction de la filtration glomérulaire par vasoconstriction artérielle. La survenue de cette insuffisance rénale est dose-dépendante et favorisée par une insuffisance rénale préexistante ou la prise d'autres médicaments néphrotoxiques (et en particulier de diurétiques).

Il faut souligner qu'il existe, lors de l'administration concomitante d'amphotéricine B et d'une anthracycline, un risque important de torsade de pointes.

Enfin, l'amphotéricine B a une certaine toxicité sur les plaquettes et il faut donc éviter de transfuser des plaquettes en parallèle.

En cas de perfusion par veine périphérique, on peut noter des phlébites aux points d'injection.

Toxicité des azolés (fluconazole, voriconazole, posaconazole)

Quelques anomalies du bilan hépatique ont été rapportées. Le fluconazole interagit avec un certain nombre de médicaments comme les sulfamides hypoglycémiants qu'il potentialise, ou la phénytoïne. Il modifie les taux sériques de ciclosporine. Enfin la rifampicine diminue les taux sériques de fluconazole.

AUTRES MESURES THÉRAPEUTIQUES

Place des transfusions de granulocytes

Les transfusions de granulocytes sont parfois efficaces à la phase aiguë de l'infection. On les préconise chez les patients en aplasie lorsque les hémocultures restent positives ou lorsqu'il existe un foyer extensif. Dans ce cas, les transfusions sont quotidiennes et doivent apporter plus de 2×10^{10} granuleux par 24 heures. Elles exposent à des complications pulmonaires (œdème lésionnel). Elles sont contre-indiquées lorsque le patient présente une pneumopathie, car elles aggravent alors souvent l'insuffisance respiratoire.

Facteurs de croissance granulocytaires

L'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires n'a pas changé l'incidence des infections fongiques car ils réduisent de peu la durée de la neutropénie. Ils peuvent avoir leur intérêt à la phase aiguë de l'infection lorsqu'ils sont employés peu de jours avant la sortie prévue d'aplasie. Leur utilisation doit être très prudente chez les patients présentant un foyer infectieux pulmonaire car ils peuvent entrainer une détresse respiratoire par afflux de poynucléaires neutrophiles au niveau pulmonaire.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 591.

INFECTIONS VIRALES

VIRUS DU GROUPE HERPÈS

La plupart des individus sont infectés par des virus de la famille Herpès : virus *Herpes simplex* de type 1 et 2 (HSV-1 et -2), virus de la varicelle et du zona (VZV), cytomégalovirus (CMV), virus d'Epstein-Barr (EBV), *Human Herpes virus* de type 6 (HHV-6), ou plus rarement HHV-8 (ou KSHV pour *Kaposi's Sarcoma-associated HerpesVirus*).

Une des principales caractéristiques de ces virus à ADN est d'avoir deux phases. La phase lytique s'accompagne d'une réplication virale et de lyse cellulaire (effet cytopathogène) entraînant des manifestations cliniques parfois bruyantes (éruption vésiculeuse d'un HSV ou VZV). La réponse immunitaire déclenchée par la phase lytique est très vigoureuse (anticorps, mais surtout lymphocytes T cytotoxiques), permettant à l'infection d'être contrôlée et aux particules virales d'être éliminées. La phase latente est caractérisée par le maintien du génome viral (épisome) dans le noyau de certaines cellules durant toute la vie de l'individu. Il n'y a pas de réplication virale et seuls quelques gènes viraux (gènes de latence) sont transcrits pendant cette phase, ce qui permet au virus d'échapper à la réponse immunitaire.

Le déficit immunitaire favorise la réactivation de la phase lytique et la survenue de manifestations cliniques. La phase latente est strictement asymptomatique, mais dans certaines situations (déficits immunitaires), elle peut entraîner des complications pathologiques (lymphoprolifération EBV-induites chez le patient transplanté, lymphome de Burkitt endémique, certains lymphomes de Hodgkin).

Infections à alpha-herpèsvirus (HSV et VZV)

Les alpha-herpèsvirus HSV et VZV établissent une latence dans les neurones des ganglions sensitifs, et la réactivation du cycle lytique donne lieu à une éruption vésiculeuse, cutanéomuqueuse, plus rarement à des complications neurologiques (surtout dans un contexte d'immunodépression).

Infections à Herpès simplex virus (HSV)

HSV-1 infecte l'oropharynx et établit une latence dans le ganglion trigéminal, alors que HSV-2 infecte généralement les muqueuses génitales et établit une latence dans les ganglions sensitifs de la chaîne

sacrée. Quatre-vingt à 90 p. 100 des adultes sont séropositifs pour HSV-1 (la séroprévalence est moindre pour HSV-2). Une des principales causes de réactivation de la phase lytique chez les patients en hématologie est la chimiothérapie intensive. Cette réactivation survient avec une médiane de 17 jours et se traduit par une atteinte de l'oropharynx (85 p. 100 des cas), parfois de l'œsophage et plus rarement d'organes profonds (poumon, foie, système nerveux central). L'atteinte génitale est observée dans 15 p. 100 des cas. Les manifestations cliniques sont une mucite parfois sévère ou une œsophagite. Les lésions élémentaires (éruption vésiculeuse et ulcération) peuvent être masquées par l'aplasie (on observe alors des ulcérations diffuses et mal limitées). La fièvre est variable dans les atteintes oropharyngées, mais constante pour les atteintes profondes. L'atteinte muqueuse est une porte d'entrée pour des surinfections bactériennes et fongiques. L'utilisation systématique de l'aciclovir ou du valaciclovir a permis de diminuer la survenue d'atteintes profondes sévères.

Le diagnostic se fait par culture sur milieux cellulaires de prélèvements locaux (écouvillonnage d'une lésion ulcérée et acheminement immédiat de l'écouvillon au laboratoire sur milieux de transport spéciaux). L'effet cytopathogène s'observe en quelques jours (3 à 5 jours). L'immunofluorescence directe peut permettre un diagnostic plus rapide. La détection indirecte du génome viral par PCR (sécrétions, sang, liquide céphalorachidien ou tissus) permet le diagnostic dans les infections profondes.

La prophylaxie des infections (réactivations) se fait par l'aciclovir (Zovirax®) par voie intraveineuse ou le valaciclovir (Zelitrex®) par voie orale. Le traitement curatif d'une réactivation repose en premier lieu sur l'aciclovir par voie intraveineuse. Le valaciclovir par voie orale peut être utilisé en relais (tableau 12-VII). En cas de résistance (mutation du gène de la thymidine kinase virale, TK) suspectée sur la persistance des lésions et/ou l'isolement persistant de virus sous aciclovir (après avoir éventuellement vérifié le dosage sanguin), le foscarnet doit être utilisé (90 mg/kg/12 h) avec les précautions d'usage (hyperhydratation, apports calciques et potassiques). Une recherche de mutation de la TK peut être réalisée au laboratoire de virologie.

Toxicité de l'aciclovir. Le problème principal est celui de la néphrotoxicité qui est accrue chez les patients allogreffés en raison des médications concomitantes. L'aciclovir est éliminé par filtration glomérulaire et la ciclosporine peut donc interagir en augmentant le taux sérique. Il faut donc adapter le traitement à la créatininémie (*voir* tableau 12-VII). Il faut espacer les prises toutes les 12 heures pour des clairances entre 25 et 50 ml/min et toutes les 24 heures pour des clairances entre 10 et 25 ml/min. Si la clairance est inférieure à 10 ml/min, le dosage doit être réduit à 250 mg/m^2 toutes les 24 à 48 heures. Il faut maintenir une hydratation correcte pour éviter la précipitation du produit au niveau

Tableau 12-VII **Utilisation de l'aciclovir (Zovirax®) IV ou per os ou du valaciclovir (Zelitrex®) per os pour les infections à HSV.**

Prophylaxie
IV (aciclovir) : 250 mg/m²/12 h ou 62,5 mg/m²/4 h ou 5 mg/kg/12 h Oral (valaciclovir) : 500 mg/j
Curatif
IV (aciclovir) : 250 mg/m²/8 h, 7 à 10 jours 5 à 10 mg/kg/8 h, 7 à 10 jours Oral (valaciclovir) : 500 mg × 3/j Oral (aciclovir) : 800 mg × 3/j
En cas d'insuffisance rénale
IV (aciclovir) : 250 mg/m²/8 h si Cl > 50 ml/min 250 mg/m²/12 h si 25 < Cl < 50 ml/min 250 mg/m²/24 h si 10 < Cl < 25 ml/min 125 mg/m²/24 h si 0 < Cl < 10 ml/min 125 mg/m²/48 h si anurie Oral (aciclovir) : 200 à 400 mg 5/j si Cl > 10 ml/min 200 à 400 mg × 3/j si Cl > 10 ml/min Oral (valaciclovir) : pas d'adaptation de doses pour une Cl > 15 ml/min 500 mg/j si Cl < 15 ml/min

Cl : clairance.

du tubule rénal. On peut observer chez certains patients des nausées et vomissements et quelques anomalies des paramètres hépatiques. L'aciclovir n'a pas de toxicité hématologique.

Infections à virus de la varicelle et du zona (VZV)

La primo-infection à VZV est responsable de la varicelle et survient dans la grande majorité des cas dans l'enfance. Les réactivations du VZV à partir de son site de latence (les ganglions sensitifs de la racine postérieure) sont à l'origine du zona, qui est le plus souvent monométamérique, mais qui chez le patient immunodéprimé (chimiothérapie, immunosuppresseurs, allogreffe ou déficits immunitaires

primitifs ou secondaires par exemple les patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B ou de maladie de Hodgkin) peut être multimétamérique, voire diffus (zona-varicelle). Sur ce terrain, la réactivation peut également donner un tableau sévère qu'il faut toujours rechercher : pneumopathie varicelleuse, hépatite, atteinte du système nerveux central, méningoradiculite, purpura fulminans avec coagulation intravasculaire disséminée gravissime. Trente pour cent des patients allogreffés présenteront une réactivation VZV au cours de la première année, 80 p. 100 au cours des neuf premiers mois. Les GVH aiguë et chronique constituent des facteurs de risque de réactivation du VZV. La prévalence des infections sévères est estimée à 20 p. 100 des cas dans cette population, avec une mortalité qui peut atteindre 20 à 30 p. 100. La fièvre est habituelle, surtout dans les formes sévères, mais son absence peut être faussement rassurante. Les lésions cutanées (papules érythémateuses suivies de vésicules, puis de croûtes) apparaissent quelques jours après des prodromes inconstants (syndrome grippal). Chez le patient immunodéprimé, les lésions varicelleuses peuvent être plus étendues en surface et en profondeur, et toucher les paumes et les plantes, localisations épargnées chez le patient immunocompétent. L'évolution est également plus longue que chez l'immunocompétent où elle est habituellement de 7 à 15 jours. Le prurit est fréquent. Les douleurs post-zostériennes peuvent devenir chroniques et être invalidantes. Le traitement rapide permet de diminuer leur incidence.

Dans un contexte d'immunosuppression, une réinfection est possible. Il faut donc isoler tout patient présentant un zona ou une varicelle afin d'éviter la transmission manuportée à d'autres patients immunodéprimés. Une notion de contage chez le patient immunodéprimé, a fortiori sans antécédent de varicelle, doit faire discuter une prophylaxie (immunoglobulines immunes anti-VZV, chimioprophylaxie par l'aciclovir ou le valaciclovir).

Le diagnostic repose sur la sémiologie cutanée en premier lieu, mais doit être aidé, notamment en cas de forme grave ou de manifestations cliniques atypiques, par une recherche directe et indirecte du virus. Comme pour l'HSV, le prélèvement d'une vésicule permet le diagnostic direct : mise en évidence de l'effet cytopathogène (cytodiagnostic de Tzanck, sensibilité de 60 p. 100 seulement) éventuellement aidé d'une immunofluorescence directe, isolement en culture (technique longue et difficile). La PCR (dans le sang, les liquides biologiques ou les tissus) permet désormais un diagnostic sensible et relativement rapide (de 48 heures à 1 semaine selon les laboratoires), mais elle n'est pas d'accès universel. En présence de signes cliniques, l'atteinte pulmonaire doit être recherchée (scanner thoracique, fibroscopie et lavage broncho-alvéolaire). La mise en évidence d'une atteinte du système nerveux central repose sur l'IRM et l'analyse du liquide céphalorachidien.

Le traitement préventif repose sur l'utilisation du valaciclovir chez tout patient à risque (allogreffé, en chimiothérapie lourde et immunosuppressive, avec hémopathie lymphoïde, maladie de Hodgkin, sous corticothérapie prolongée ou à forte dose) : Zelitrex® 500 mg/j per os. Le traitement curatif repose sur l'aciclovir (Zovirax®) par voie intraveineuse dans un premier temps (10 mg/kg/8 h ou 500 mg/m²/8 h) avant un relais oral par le valaciclovir (Zelitrex®) à la dose de 1 g, 3 fois par jour. La durée de traitement est d'au moins 10 jours, et dépend du contexte. La survenue d'un zona, à plus forte raison d'une varicelle, chez un patient immunodéprimé (surtout allogreffé) impose l'hospitalisation en urgence pour rechercher des signes de gravité et débuter le traitement par voie intraveineuse. Chez un patient avec un zona monométamérique ou multimétamérique et sans signe de gravité (absence de fièvre, de troubles neurologiques, de signes respiratoires ou d'atteinte hépatique), un traitement oral et ambulatoire d'emblée peut être envisagé après 24 ou 48 heures.

Infections à bêta-herpèsvirus (CMV et HHV-6)

Les bêta-herpèsvirus établissent une latence dans les cellules hématopoïètiques myélomonocytaires et endothéliales. La réactivation du cycle lytique du CMV, toujours dans un contexte d'immunodépression (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, immunosuppresseurs, déficit immunitaire), peut être asymptomatique ou entraîner un syndrome fébrile, une pancytopénie centrale, une atteinte d'organe (tube digestif, foie, plus rarement poumon et système nerveux). En cas d'atteinte d'organe, on parle alors de maladie à CMV par opposition à infection à CMV. La contribution de HHV-6 à la pathologie de l'immunodéprimé est beaucoup moins connue. Le HHV-6 pourrait être associé à des encéphalites, des hépatites et des pneumonies interstitielles ainsi qu'à des dysfonctions du greffon (pancytopénie centrale, rejet) chez le patient allogreffé.

Infection à cytomégalovirus (CMV)

Il s'agit le plus souvent de réactivation. La primo-infection est possible et peut se faire dans ce cas par transfusion de produits sanguins labiles (latence dans les leucocytes). La déleucocytation obligatoire en France a permis de réduire de façon importante ce risque. La transfusion de produits sanguins CMV négatifs n'est justifiée que chez l'enfant ou l'adulte jeune séronégatif. En hématologie, la maladie à CMV s'observe surtout chez le patient allogreffé. Dans les autres contextes pathologiques, il s'agit le plus souvent de réactivations simples (« infection à CMV »).

Le diagnostic d'infection à CMV a été transformé ces dernières années par la généralisation de la PCR quantitative (en temps réel) qui a supplanté les autres techniques, désormais désuètes : virémie et virurie (en culture) ou l'antigénémie (détection par immunofluorescence de l'antigène pp65 sur noyau de leucocytes). La PCR repose sur l'amplification d'une séquence du génome du CMV (gène IE1 le plus souvent). Le nombre de copies équivalent génome est directement proportionnel à la charge virale, elle-même corrélée au risque de développer une atteinte d'organe (CMV-maladie). La surveillance étroite des patients à risque, notamment des patients allogreffés, permet d'instaurer un traitement dès la positivité de la PCR CMV et d'éviter l'évolution vers une infection invasive. Le suivi de la charge virale permet également une surveillance de l'efficacité thérapeutique et donc d'évoquer la possibilité d'une résistance virale.

L'immunité anti-CMV repose essentiellement sur les lymphocytes CD8 cytotoxiques présents chez les patients séropositifs, mais directement ciblés par le conditionnement de greffe et les immunosuppresseurs. Les situations les plus à risque de réactiver le CMV sont l'allogreffe, surtout en cas de sérodiscordance entre le receveur (R) et le donneur (D) car le greffon, surtout lorsqu'il s'agit de cellules souches périphériques, est riche en lymphocytes CD8 qui sont directement efficaces. Le risque est élevé en cas de couple D–/R+. Le risque est intermédiaire en cas de couple D+/R+ ou D+/R–. Le risque est faible en cas de couple D–/R–. La corticothérapie augmente le risque d'infection à CMV (et donc de maladie). Il existe une relation physiopathologique étroite entre la GVH et le CMV : la GVH par son effet immunosuppresseur (cytokines, mais surtout par la nécessité d'un traitement immunosuppresseur) favorise la réactivation CMV et celle-ci, par le mimétisme moléculaire entre des antigènes viraux et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, ainsi qu'avec des chimiokines, favorise l'afflux et l'activation de lymphocytes et le déclenchement ou l'entretien d'une GVH.

L'apparition de nouvelles méthodes de diagnostic, mais surtout de traitements efficaces a transformé l'histoire naturelle de l'infection à CMV chez le patient immunodéprimé et particulièrement en hématologie. La réactivation CMV survient chez 60 à 70 p. 100 des patients allogreffés à risque (R+) le plus souvent entre la prise de greffe et le quatrième mois. Il est rare d'observer une réactivation CMV avant la prise de greffe. Toutefois, depuis le développement des nouvelles stratégies thérapeutiques (*voir plus loin*), on observe des réactivations tardives du CMV (*Late-Onset CMV Disease*) parfois compliquées de maladies à CMV, au-delà du sixième mois. En l'absence de traitement au stade de réactivation asymptomatique, le risque de développer une atteinte d'organes est d'environ 30 p. 100. La manifestation la plus fréquente de la réactivation CMV est la pancytopénie (traduisant la

myélosuppression) dans un contexte de fièvre. Plus rarement le foie (hépatite cytolytique et cholestatique), le tube digestif (colite ou plus rarement œsophagite à CMV) pourront être touchés. La pneumopathie jadis redoutée car mortelle dans 80 p. 100 des cas ne s'observe plus qu'exceptionnellement et son pronostic a changé avec les progrès thérapeutiques. À l'inverse du patient séropositif pour le VIH, la rétinite à CMV est exceptionnelle en hématologie. Les atteintes du système nerveux central ou du système nerveux périphérique sont également exceptionnelles. Il peut s'associer inconstamment un syndrome mononucléosique. En cas de suspicion d'atteinte d'organe, une biopsie ou un prélèvement profond (ou de liquide céphalorachidien) devra être pratiqué pour mettre en évidence le CMV (par PCR et par immunohistochimie) et éliminer une autre cause infectieuse toujours possible (manque de spécificité des atteintes liées au CMV).

Le traitement du CMV est dans un premier temps préventif ou préemptif et, dans un deuxième temps, curatif. Le traitement curatif repose sur l'utilisation du ganciclovir (Cymévan®) par voie intraveineuse, et depuis peu sur le valganciclovir (Rovalcyte®) par voie orale. En cas d'échec (résistance par mutation de la TK) ou d'intolérance (pancytopénie), le foscarnet est utilisé en deuxième intention à la dose de 90 mg/kg/12 h avec les mesures associées (*voir* HSV tableau 12-VII). Le traitement d'attaque se fait à la dose de 5 mg/kg/12 h de ganciclovir par voie intraveineuse, 2 gélules soit 900 mg/12 h de valganciclovir par voie orale ou 90 mg/kg/12 h par voie intraveineuse pour une durée de 3 semaines avant de passer à un traitement d'entretien dont la durée et les modalités sont moins codifiées en hématologie. En général, le traitement d'entretien se fait en diminuant les doses par deux : soit ganciclovir 5 mg/kg/j, foscarnet 90 mg/kg/j, soit ganciclovir ou forscarnet aux doses du traitement d'attaque, mais un jour sur deux. Pour des raisons de pharmacocinétique, le valganciclovir en entretien se donne tous les jours à la dose d'une gélule soit 450 mg 2 fois par jour par voie orale. La durée du traitement d'entretien est habituellement de 14 jours, mais peut être prolongée en fonction du terrain. Dès qu'elle est possible, une réduction de l'immunosuppression doit être envisagée.

La principale toxicité du ganciclovir et du valganciclovir est hématologique. Un traitement par G-CSF pourra être envisagé en cas de neutropénie, mais souvent, un relais par le foscarnet est nécessaire. La toxicité principale du foscarnet est rénale. Le cidofovir (Vistide®) est proche du foscarnet, mais son utilisation n'est pas courante. Il présente également une toxicité rénale.

Le traitement préventif, basé sur l'administration systématique de ganciclovir les trois premiers mois après la greffe, n'est plus indiqué. Il lui est désormais préféré le traitement préemptif, qui repose sur le traitement d'attaque (*voir plus haut*) dès que la PCR CMV quantita-

tive se positive. Il est démontré que cette stratégie permet d'éviter le plus souvent la survenue d'une infection profonde. La fréquence de surveillance de la PCR quantitative doit être de 1 à 2 fois par semaine. En dehors du contexte de l'allogreffe, il n'y a pas de consensus car chaque situation est particulière. Il convient alors de discuter l'indication thérapeutique en fonction du terrain : une charge virale qui augmente dans un contexte clinique évocateur et chez un patient présentant un facteur de risque compatible avec une infection à CMV.

Infection à HHV-6

L'imputabilité du HHV-6 dans des syndromes post-allogreffe est difficile à établir précisément. Il a pu être associé à la survenue de dysfonction du greffon (pancytopénie persistante), voire de rejet de greffe, de pneumopathies interstitielles, d'hépatites, d'atteintes intestinales et d'encéphalite. La signification d'une PCR HHV-6 positive dans un contexte de greffe est de ce fait imprécise, mais elle doit être prise en considération surtout en présence de manifestations cliniques, biologiques ou radiologiques (encéphalite limbique à l'IRM) évocatrices. Les antiviraux actifs sur le CMV (ganciclovir, forscarnet ou cidofovir) ont une activité sur HHV-6 in vitro, mais leur efficacité in vivo reste à démontrer.

Infections à gamma-herpèsvirus (EBV et HHV-8)

Contrairement aux autres herpèsvirus, les gamma-herpèsvirus établissent une latence dans le système lymphoïde, notamment dans les lymphocytes B. Chez le patient immunodéprimé, ces virus sont associés à des syndromes lymphoprolifératifs B en rapport avec leurs propriétés transformantes sur les lymphocytes.

Infection par le virus de la mononucléose infectieuse, EBV

Le virus Epstein-Barr (EBV) est l'agent de la mononucléose infectieuse, qui survient principalement lorsque la primo-infection a lieu durant l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Beaucoup plus fréquemment, la primo-infection survient dans la petite enfance et est totalement asymptomatique. Quatre-vingt-quinze pour cent des adultes sont infectés par EBV, et ne présenteront, pour la quasi-totalité d'entre eux, aucun symptôme en rapport avec ce portage latent dans leurs lymphocytes B. La mononucléose infectieuse associe asthénie, fièvre, angine, adénopathie cervicale et parfois splénomégalie, et peut survenir au cours de la primo-infection. Le virus infecte d'abord l'épithélium de l'oropharynx (infection lytique parfois asymptomatique),

puis se transmet aux lymphocytes B du tissu lymphoïde de l'anneau de Waldeyer (amygdales). L'infection des lymphocytes B est latente, mais ceux-ci expriment dans un premier temps de nombreux antigènes de l'EBV qui vont susciter une réponse lymphocytaire T cytotoxique vigoureuse. Cette réponse s'observe cliniquement par l'hyperplasie des organes lymphoïdes qu'elle entraîne, et cytologiquement par le syndrome mononucléosique (fait d'une hyperlymphocytose à grands lymphocytes activés). La période d'incubation est variable et pourrait atteindre 2 mois. La fièvre peut atteindre 40 °C. Dans 5 p. 100 des cas, il existe un rash maculopapuleux. Cette proportion atteint 90 p. 100 chez les patients traités par l'ampicilline. La durée des symptômes est de quelques semaines (généralement 2 à 3), mais l'asthénie peut durer plusieurs mois. Une anémie hémolytique auto-immune, le plus souvent accompagnée d'agglutinines froides à activité anti-i peut survenir dans 0,5 à 3 p. 100 des cas. Une thrombopénie et plus rarement une neutropénie de mécanisme présumé immunologique peuvent également s'observer. Exceptionnellement, il peut survenir des complications sévères, rupture spontanée de rate, hépatite grave, encéphalite, myocardite, pneumopathie interstitielle, etc.

Dans un contexte d'immunodépression, la primo-infection EBV peut évoluer vers la chronicité avec des manifestations de syndrome d'activation macrophagique. L'évolution peut se faire vers la rémission spontanée ou sous traitement (*voir plus loin*) et des rechutes sont parfois possibles. Ces formes peuvent parfois évoluer vers d'authentiques lymphomes.

Le diagnostic d'une mononucléose infectieuse repose d'abord sur la sérologie. Le MNI-test, qui détecte la présence d'anticorps hétérophiles, est positif dans 90 p. 100 des cas, le plus souvent dès les premiers symptômes mais il existe des faux positifs. Le classique test de Paul-Bunnel-Davidsohn, plus spécifique, n'est plus guère réalisé en pratique courante. La sérologie permet de confirmer le diagnostic en montrant la présence d'IgM anti-VCA (antigène de capside) qui précèdent l'apparition des IgG anti-VCA. Les anticorps anti-EBNA sont positifs ou apparaissent au cours de l'évolution. La sérologie a remplacé en pratique le MNI-test car elle est plus fiable. Le génome de l'EBV peut être détecté par PCR quantitative en temps réel (amplification d'un fragment du gène EBNA1 le plus souvent), mais cette technique n'a d'intérêt que chez le patient immunodéprimé qui présenterait une mononucléose infectieuse. Son interprétation est difficile dans ce contexte.

L'évolution est le plus souvent spontanément favorable. Une corticothérapie peut être indiquée dans des formes très symptomatiques pour atténuer les symptômes (angine, fièvre, splénomégalie importante et douloureuse), ou pour traiter une complication (anémie hémolytique). Le rituximab (Mabthera®) peut être discuté dans les formes sévères chez

le patient immunodéprimé (*voir plus loin*), en association avec les corticoïdes et/ou une chimiothérapie (syndrome d'activation macrophagique).

L'infection latente des lymphocytes B par l'EBV entraîne leur immortalisation. La levée d'inhibition normalement exercée par les lymphocytes T cytotoxique anti-EBV qui peut s'observer au cours des déficits immunitaires innés ou acquis (allogreffe, immunosuppression thérapeutique) peut donner lieu à un syndrome lymphoprolifératif (prolifération polyclonale de lymphocytes B infectés et immortalisés par l'EBV) désigné par les initiales PTLD (*Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder*). Le risque de PTLD est maximal au cours des allogreffes déplétées en lymphocytes T (20 p. 100) ou de mismatch HLA. Il est minimal au cours des allogreffes non manipulées (0,5 p. 100). Là aussi, la sérodiscordance entre le donneur et le receveur est importante à considérer (augmentation du risque dans les situations R+/D–). La survenue d'une GVH aiguë constitue un facteur de risque important de PTLD. Le plus souvent une réactivation de la phase lytique (à partir d'une cellule infectée du receveur ou du donneur) conduit à l'établissement d'une infection latente et de l'immortalisation de lymphocytes B du donneur (les lymphocytes B du receveur ayant été détruits par le conditionnement le plus souvent) et au développement du PTLD. La survenue d'un PTLD est généralement précoce après la greffe, et peut se manifester par de la fièvre, un syndrome inflammatoire, une hypergammaglobulinémie polyclonale ou l'augmentation d'un ou de plusieurs pics monoclonaux à l'électrophorèse des protéines sériques, par une hyperlymphocytose (de phénotype B) et par un syndrome tumoral de siège variable. Le diagnostic se fait par la recherche d'une expansion de lymphocytes B (immunophénotypage des lymphocytes circulants), la recherche d'une population B monoclonale par PCR (inconstante au stade précoce où la prolifération peut être purement polyclonale), la recherche d'un syndrome tumoral par scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral, et par la recherche d'un foyer hypermétabolique par le TEP-scanner (tomographie par émission de positons). La documentation histologique doit toujours être tentée (biopsie d'une adénopathie ou d'un organe atteint, biopsie ostéomédullaire). La PCR EBV quantitative a une valeur diagnostique et prédictive fondamentale dans la surveillance des PTLD. Au cours des PTLD, il n'y a que peu de réplication lytique de l'EBV, l'essentiel de la charge virale EBV correspondant à l'expansion de lymphocytes B transformés par le virus. La positivité et l'augmentation de la charge virale EBV, chez un patient à risque est directement corrélée au risque de voir apparaître secondairement un PTLD patent. La surveillance des patients à risque doit donc obligatoirement comporter une PCR EBV quantitative, au moins de façon hebdomadaire.

La réplication lytique du virus dans la physiopathologie du PTLD jouant un rôle mineur, les antiviraux, actifs uniquement sur la phase

lytique de l'infection, n'ont pas de place au premier plan. Il n'existe pas aujourd'hui de thérapeutique permettant de cibler spécifiquement les lymphocytes B infectés de manière latente par l'EBV. En revanche, le rituximab (Mabthera®), un anticorps anti-CD20 monoclonal, a révolutionné la prise en charge de ces patients. Ce traitement permet de cibler directement le réservoir de virus (lymphocytes B mémoires) et les cellules transformées (immunoblastes B). Le traitement précoce a beaucoup plus de chance d'être actif avant que le PTLD ne se développe. La stratégie actuellement préférée est l'utilisation du rituximab en traitement préemptif, c'est-à-dire lorsque la PCR EBV se positive et que la charge virale augmente, chez un patient à haut risque (D–/R+, utilisation de sérum antilymphocytaire dans le conditionnement ou dans le traitement d'une GVH, greffe de sang placentaire), avant qu'un PTLD patent ne survienne. Devant un PTLD patent, le rituximab peut être efficace, mais le plus souvent une chimiothérapie cytotoxique (type CHOP) doit être associée, avec les risques que cela entraîne chez des patients fragilisés par la greffe. La diminution de l'immunosuppression est fondamentale quand elle est possible. Dans les formes très précoces de PTLD, elle peut suffire à faire régresser la prolifération. Une infection latente par l'EBV peut être détectée dans plusieurs types de lymphomes (100 p. 100 des lymphomes de Burkitt endémiques, 40 p. 100 des lymphomes de Hodgkin, 100 p. 100 des lymphomes T/NK de type nasal). Le rôle de l'EBV dans la physiopathologie de ces proliférations malignes est fortement suspecté ou démontré (intégration clonale du virus), mais en l'absence de thérapeutiques actives sur la phase latente de l'EBV, cette infection n'influence pas le traitement. La surveillance de la charge virale EBV par PCR quantitative peut, en revanche, être utile pour suivre l'évolution de la maladie résiduelle sous traitement en l'absence de marqueur de clonalité (utilité surtout dans les lymphomes de Hodgkin ou les lymphomes T/NK) car elle évolue parallèlement à la masse tumorale. Une repositivité de la PCR EBV, après avoir obtenu sa négativation après chimiothérapie peut être en faveur d'une rechute précoce.

Infection à HHV-8 (ou KSHV, *Kaposi Sarcoma associated HerpesVirus*)

Ce virus est proche de l'EBV, mais son mode de transmission est différent et la séroprévalence dans la population générale est de l'ordre de moins de 5 p. 100 en Europe du Nord et aux États-Unis. La séroprévalence est plus importante en Afrique sub-saharienne (proche de 50 p. 100) et en cas de séropositivité pour le VIH (15 p. 100, 40 p. 100 en cas de contamination homosexuelle). HHV-8 établit une infection latente dans les lymphocytes B. La primo-infection du sujet immunocompétent semble asymptomatique. HHV-8 est l'agent du sarcome de Kaposi, où le virus infecte (infection lytique et latente) des cellules

d'origine endothéliale. La maladie de Castleman multicentrique est une hyperplasie lymphoïde atypique associant altération de l'état général, fièvre, adénopathies, splénomégalie, et manifestations auto-immunes. L'aspect histologique de la biopsie ganglionnaire est caractéristique. La maladie de Castleman est associée au HHV-8 dans 50 p. 100 des cas séronégatifs pour le VIH et 100 p. 100 des cas séropositifs pour le VIH. Le lymphome primitif des séreuses est une forme rare de lymphome B à grandes cellules touchant essentiellement les séreuses (plèvres, péricarde, péritoine) avec peu ou pas de tumeur solide, et constamment associé au HHV-8. Il s'observe essentiellement chez les patients séropositifs pour le VIH. Certains lymphomes plasmablastiques sont associés à HHV-8. La maladie de Castleman multicentrique représente d'ailleurs un facteur de risque d'évoluer vers un lymphome.

De rares cas de primo-infection ont été rapportés chez des patients immunodéprimés (VIH ou transplanté). Le tableau associe éruption de type Kaposi, hyperplasie lymphoïde (adénopathie, splénomégalie) et fièvre, et semble régresser spontanément.

La sérologie HHV-8 est peu utile dans le diagnostic de ces affections qui surviennent surtout dans un contexte de déficit immunitaire. Le virus peut être détecté par PCR quantitative.

Comme pour l'EBV, la plupart de ces pathologies sont associées à la phase latente de HHV-8. Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique permettant d'agir directement sur le virus. Le rituximab est utile dans les lymphomes et sa place dans le traitement la maladie de Castleman multicentrique est en cours d'évaluation.

AUTRES VIRUS

Paramyxovirus ou virus de la rougeole

La rougeole reste un problème majeur chez le patient immunodéprimé, car il n'existe pas de traitement antiviral efficace. L'éruption peut être peu marquée, voire absente. Elle survient essentiellement chez des patients non immunisés. Le risque est surtout celui de l'atteinte pulmonaire se traduisant par une pneumopathie interstitielle évoluant rapidement vers la mort. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'antigènes viraux en immunofluorescence dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire.

Adénovirus

Il s'agit d'un virus à ADN qui induit une infection lytique dans les cellules épithéliales, mais peut être latent dans d'autres types cellulaires.

L'infection à adénovirus est surtout un problème chez le patient allogreffé, plus particulièrement l'enfant qui est plus exposé. L'infection survient à peu près à la même période que le CMV après allogreffe de moelle (2 à 3 mois).

Les manifestations cliniques de l'infection à adénovirus sont essentiellement respiratoires. On peut également observer des hépatites, des cystites hémorragiques et des entérites. La sévérité de l'infection dépend du degré de l'immunosuppression. Les différents sérotypes ont une morbidité variable et sont associés préférentiellement à chacune de ces atteintes.

La détection du génome viral par PCR quantitative a supplanté le diagnostic direct par la mise en culture de fragments tissulaires, l'immunofluorescence et l'effet cytopathogène.

Le traitement est limité car les antiviraux n'ont pas prouvé leur efficacité, même si une certaine efficacité du cidofovir a été rapportée de manière anecdotique. On peut associer l'interféron alpha, les aérosols de ribavirine ou la ribavirine en intraveineux au cours des atteintes disséminées.

Virus à tropisme respiratoire

Le virus respiratoire syncytial, le virus para-influenza, le virus influenza, les rhinovirus ont un tropisme respiratoire. La morbidité de ces virus après allogreffe de moelle dépend essentiellement du déficit immunitaire induit par la greffe. La mortalité est importante (supérieure à 70 p. 100) lorsqu'il existe une pneumopathie hypoxémiante.

Le traitement repose sur les aérosols de ribavirine qui ont cependant une efficacité modérée, et des mesures symptomatiques (prévention d'une surinfection bactérienne). La place des inhibiteurs de neuraminidase (zanamivir et oseltamivir) en traitement précoce postexposition de la grippe n'a pas été étudiée chez les patients d'hématologie pas plus que la place des anticorps monoclonaux anti-VRS (palivizumab).

Entérovirus

Les poliovirus, coxsackie virus, échovirus et rotavirus sont responsables de diarrhées chez les patients immunodéprimés. Ils peuvent être mis en évidence dans les selles ou dans la gorge. Des cas de dissémination fatale ont été décrits avec l'échovirus.

Polyomavirus

Les BK virus sont souvent associés aux cystites hémorragiques après allogreffe. Leur pathogénie n'est pas clairement prouvée. Le

traitement est symptomatique. Le JC virus peut être responsable d'une leucoencéphalite multifocale progressive chez des patients très immunodéprimés.

Là aussi, comme pour les herpèsvirus et les adénovirus, le développement des techniques de diagnostic moléculaire ont permis une détection plus aisée et plus rapide de ces infections. Il existe maintenant en routine dans la plupart des grands centres des techniques de PCR quantitative pour diagnostiquer la plupart de ces infections virales.

Pour une bibliographie complémentaire, *voir* p. 591-592.

AUTRES INFECTIONS OPPORTUNISTES

PNEUMOCYSTOSE

L'agent de la pneumocystose, *Pneumocystis jirovecii*, antérieurement nommé *P. carinii*, est actuellement classé dans les champignons unicellulaires. La pneumocystose s'observe uniquement en cas de déficit de l'immunité cellulaire. En hématologie, les patients traités par corticoïdes à fortes doses et au long cours ou par certaines chimiothérapies immunosuppressives (analogues de la purine comme la fludarabine ou la cladribine) ainsi que les patients allogreffés, sont à risque de développer une pneumocystose, essentiellement pulmonaire.

La présentation clinique est assez classique (tableau de pneumopathie interstitielle, fébrile et très hypoxémiante). Les LDH sont souvent élevées, traduisant la destruction du tissu pulmonaire.

Le diagnostic repose sur la recherche de *Pneumocystis* (kystes et trophozoïtes) dans un prélèvement respiratoire : lavage broncho-alvéolaire, mais également expectorations induites avec l'aide du kinésithérapeute, très rentables. L'examen direct (coloration de Grocott notamment) est très utile, mais il faut aujourd'hui ajouter l'immunofluorescence plus sensible. La PCR (notamment dans les sécrétions nasales) est en cours de développement et pourrait s'avérer très utile dans l'avenir (facilité de prélèvement). Les pneumocystoses observées chez les patients d'hématologie sont souvent pauci-parasitaires, à l'inverse des patients séropositifs pour le VIH.

Le traitement est d'abord préventif en cas de situation à risque (obligatoire chez tout patient traité par analogues de purines, mais ne pas oublier le patient avec leucémie lymphoïde chronique sous corticoïdes seuls), et repose sur le Bactrim® (par exemple, Bactrim Forte®, 1 cp × 3 par semaine) ou la pentamidine en aérosol (Pentacarinat®). L'atovaquone (Wellvone®) peut également être utilisée en cas d'intolérance. Le traitement curatif repose en premier lieu sur le Bactrim®, beaucoup plus rarement sur la pentamidine (très difficile à manier en intraveineux). En cas de suspicion de pneumocystose, le traitement doit être débuté avant la confirmation du diagnostic, et même avant la réalisation du lavage broncho-alvéolaire ou des crachats induits. En effet, ces prélèvements restent positifs plusieurs jours après le début d'un traitement efficace. La corticothérapie associée au traitement d'attaque est indiquée dans les formes de gravité moyenne à sévère ($PaO_2 < 70$ mmHg).

L'évolution peut se faire vers la fibrose pulmonaire.

TOXOPLASMOSE

Comme la pneumocystose, la toxoplasmose traduite un déficit de l'immunité cellulaire. Il s'agit alors de la réactivation à partir de kystes latents. Après la primo-infection, généralement asymptomatique ou plus rarement associée à des adénopathies fébriles et un syndrome mononucléosique, le parasite, *Toxoplasma gondii*, se dissémine dans les tissus (muscles, cerveau, rétine entre autres) où la pression du système immunitaire conduit à la formation de kystes. À la faveur d'une rupture de l'équilibre immunitaire, ces kystes peuvent se réactiver et donner lieu à une infection qui se manifestera soit sous la forme « d'abcès » dans certains organes (le plus souvent le cerveau ou la rétine), soit plus rarement sous la forme d'infections disséminées (encéphalite, pneumopathie, myocardite, choc septique avec défaillance multiviscérale).

Les situations à risque de réactivation de toxoplasmose sont celles déjà mentionnées (immunosuppresseurs, allogreffe). Chez le patient allogreffé, l'évaluation du risque repose sur le statut sérologique du donneur et du receveur. Un patient séropositif allogreffé avec un donneur séronégatif sera donc à haut risque de toxoplasmose, particulièrement si une immunosuppression iatrogène doit être maintenue (en cas de GVH par exemple).

Le diagnostic repose actuellement en premier lieu sur la PCR quantitative dans divers liquides biologiques dont le sang et le liquide céphalorachidien. Une charge parasitaire qui apparaît et qui augmente impose de débuter un traitement curatif. On ne doit plus attendre, comme autrefois, avant l'avènement des nouvelles techniques moléculaires, l'apparition de signes cliniques et radiologiques (scanner et IRM cérébrale) pour évoquer le diagnostic.

Le traitement préventif repose sur le Bactrim® ou la Wellvone® en cas d'intolérance. Le traitement curatif repose en première intention sur l'association de sulfadiazine (Adiazine®) et de pyriméthamine (Malocide®), sous couvert d'acide folinique pour éviter la toxicité hématologique.

ANGUILLULOSE

L'infestation digestive par le nématode *Strongyloides stercoralis* (anguillule) est importante à ne pas méconnaître en hématologie car elle peut se compliquer d'anguillulose maligne en cas de traitement immunosuppresseur. Tous les patients originaires ou ayant séjourné en zones d'endémie (zones intertropicales) doivent faire l'objet d'une éradication avant d'initier une chimiothérapie ou une corticothérapie.

Les différentes possibilités thérapeutiques sont l'albendazole (Zentel®) en deux cures de 3 jours, à 1 ou 2 mois d'intervalle ou l'ivermectine (Stromectol®) 4 comprimés en une prise.

POUR EN SAVOIR PLUS

CORDONNIER C, HERBRECHT R. Infections en hématologie. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2001, 136 pages.

Infections bactériennes

HUGUES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis, 2002 ; *34* : 730-751.

KERN WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. Clin Infect Dis, 2006 ; *42* : 533-540.

PIZZO PA. Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med, 1999 ; *341* : 893-900.

Infections fongiques

MARTINO R, VISCOLI C. Empiric anti-fungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. Br J Haematol, 2006 ; *132* : 138-154.

PERFET JR. Management of invasive mycoses in hematology patients: current approaches. Oncology, 2004 ; *18* : 5-14.

SEGAL BH, HERBRECHT R, STEVENS DA et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. Clin Infect Dis, 2008 ; *47* : 674-683.

Infections virales et parasitaires

BOECKH M, KIM HW, FLOWERS ME et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation – a randomized double-blind placebo-controlled study. Blood, 2006 ; *107* : 1800-1805.

Fraser GA, Walker II ; Canadian Blood and Marrow Transplant Group. Cytomegalovirus prophylaxis and treatment after hematopoietic stem cell transplantation in Canada: A description of current practices and comparison with Centers for Disease Control/Infectious Diseases Society of America/American Society for Blood and Marrow Transplantation guideline recommendations. Biol Blood Marrow Transplant, 2004 ; *10* : 287-297.

Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Annu Rev Med, 2005 ; *56* : 29-44.

Ogata M, Kikuchi H, Satou T et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. J Infect Dis, 2006 ; *193* : 68-79.

Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the CDC and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation guidelines and beyond. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2001 : 392-421.

Chapitre 13

Recueil des cellules souches hématopoïétiques en vue d'auto- ou d'allogreffe

F. Lefrère

Deux types de greffons constituent à ce jour l'essentiel des produits de thérapie cellulaire en hématologie : la moelle osseuse et les cellules souches périphériques (CSP). L'usage de sang placentaire ne représente actuellement qu'une très faible proportion des allogreffes réalisées. Il convient aussi de distinguer :

— l'*autogreffe* où le patient est son propre donneur. Les greffons autologues utilisés sont les CSP qui permettent une reconstitution hématologique bien plus rapide, car beaucoup plus riches en cellules souches, que les greffons issus d'un prélèvement direct de moelle osseuse (pratiquement abandonnés). Les CSP sont obtenues par aphérèse sanguine au décours d'une stimulation par des facteurs de croissance hématopoïétiques qui permettent une délocalisation des cellules souches de leurs niches osseuses vers le sang veineux. L'administration au patient d'un greffon de CSP autologues ne constitue que le traitement de support permettant en règle, une reconstitution hématologique optimale après un traitement myéloablatif, qui lui correspond au traitement de fond de l'hémopathie ;

— l'*allogreffe* où il est fait appel à un tiers HLA compatible, au mieux un membre de la fratrie mais aussi en l'absence d'une fratrie compatible, à un donneur non apparenté recruté parmi les « banques » de donneurs anonymes. Ces donneurs « anonymes » représentent actuellement un potentiel mondial de plus de 12 millions de personnes inscrites et typées pour les gènes HLA. Il peut être également fait appel en l'absence de donneur HLA compatible, à des donneurs partiellement identiques pour le système HLA (greffe dite mismatch), mais constituant alors des greffes plus à risque. En l'absence de donneur disponible, le recours à des banques de sang placentaire peut être envisagé.

La compatibilité HLA signifie une identité moléculaire au niveau des six antigènes de classe I (A, B, C) et des six antigènes de classe II (DR, DQ, DP).

Les progrès effectués pour les typages alléliques de haute résolution ont singulièrement amélioré le choix des donneurs non apparentés et permettent d'identifier la compatibilité HLA nécessaire de 10 allèles (A, B, C, DR, DQ). La probabilité de trouver un donneur non apparenté est très variable selon la fréquence des haplotypes recherchés : de très probable à presque nul !

Les greffons allogéniques, outre leur potentiel de reconstitution hématologique après traitement myéloablatif, apportent des cellules immunocompétentes à potentiel anti-tumoral (effet GVL : *Graft versus Leukemia*) permettant de réduire les risques de rechute de l'hémopathie, propriétés dont sont dépourvues les CSP autologues. A contrario, les cellules allogéniques risquent d'engendrer des réactions de greffon contre l'hôte (effet GVH : *Graft versus Host*) potentiellement graves.

Les choix entre un greffon allogénique de moelle osseuse ou de CSP reposent sur les convictions des praticiens, l'indication et les risques de la greffe. De façon schématique, les greffons de CSP permettent ainsi une reconstitution hématologique post-greffe plus rapide et possiblement un meilleur effet GVL que les greffons médullaires, mais aussi un risque accentué de GVH chronique source d'une morbidité et mortalité notable (car beaucoup plus riches en lymphocytes T).

L'ensemble des procédures s'appliquant aux méthodes de collection, transformation et administration des greffons est strictement codifié :

— arrêté du 16 décembre 1998 sur les bonnes pratiques relatives aux thérapeutiques utilisant les cellules hématopoïétiques ;

— le référentiel JACIE (*Joint Accréditation Comittee of ISCT Europe*) pour l'accréditation des activités de greffe de cellules hématopoïétiques.

CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES AUTOLOGUES

La concentration sanguine de base en progéniteurs hématopoïétiques est extrêmement réduite, rendant quasi impossible leur collection par cytaphérèse sanguine sans stimulation préalable. Les chimiothérapies aux propriétés « mobilisatrices » et les facteurs de croissance hémato-

poïétiques ont supplanté les techniques basées sur les prélèvements directs de moelle osseuse autologue.

BILAN INITIAL

Il comprend :

— une consultation médicale entre le médecin d'hémaphérèse et le patient (ouverture d'un dossier, information orale et écrite) ;

— un bilan médico-légal (sérologie VIH, VHC, VHB, HTLV, TPHA, groupe sanguin, hémostase, électrocardiogramme…) ;

— une information du patient (effets secondaires et risques attribuables au G-CSF, notamment les douleurs osseuses, tableau 13-I) ;

— une évaluation de l'état veineux des membres supérieurs afin de s'assurer de la faisabilité de l'aphérèse. Si le réseau veineux est inexploitable, la pose d'un cathéter double voie est planifiée (les chambres implantables n'assurant pas un débit suffisant).

Tableau 13-I **Fréquences des principaux effets secondaires du G-CSF (doses de 5 μg/kg).**

Effets secondaires	Fréquence
Douleurs osseuses – Grade I-II – Grades III-IV	 50 p. 100 7 p. 100
Céphalées	15 p. 100
Fièvre	5 p. 100
Splénomégalie	5 p. 100
Rupture de rate	Exceptionnelle

MOBILISATION DES CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES PAR CHIMIOTHÉRAPIE ET G-CSF (tableau 13-II)

- Administration de la chimiothérapie.
- *Choix du G-CSF*. Le filgrastim (forme non glycosylée) et le lénograstim (forme glycosylée) sont équivalents en termes de potentiel de mobilisation et d'effets secondaires. Les biosimilaires du filgrastim (Zarzio®, Tevagrastim®…) disposent à présent d'une AMM et permettent des économies substantielles avec une efficacité identique au princeps.

Tableau 13-II **Exemples courants de procédés de mobilisation des cellules souches périphériques par chimiothérapie et facteurs de croissance hématopoïétiques.**

Chimiothérapie de mobilisation	Doses de G-CSF (μg/kg)	Date d'introduction du G-CSF (jour)	Date prévisible du recueil des CSP (jour)
Cyclophosphamide (60 à 120 mg/kg, J1+/–J2)	5	J8	J12 à J16
CHOP (J1)	5	J8	J13-J14
ACVBP (J1 et J5)	5	J8	J14
DHAP ou DHAOX (J1 et J2)	5	J8	J14
Bortézomib (J1-J11)	10	J16 à J20	J20 à J25
CYVE (J1 à J5)	5	J10	J15-J21
Anthracycline-aracytine (leucémie aiguë)	5 à 10	J22	J 28

CSP : cellules souches périphériques. Bortézomib : Velcade®.

• *Délai d'introduction et les doses de G-CSF*. Une introduction du G-CSF différée de quelques jours après la fin de la chimiothérapie n'entraîne aucune perte de chance de mobilisation et permet ainsi une source d'économie ainsi que de confort pour le patient. L'administration quotidienne du G-CSF, introduite 5 à 6 jours avant la date théorique de sortie d'aplasie et donc de la date théorique du recueil paraît amplement suffisante. Les ampoules disponibles contiennent 300 μg ou 480 μg de G-CSF pour le filgrastim (Neupogen®), 103 μg ou 263 μg de G-CSF pour le lénograstim (Granocyte®). Les doses recommandées après une chimiothérapie de mobilisation sont de 5 μg/kg/j pour le filgrastim et de 150 $\mu g/m^2$/j pour le lénograstim. Pour des raisons pratiques, les usages sont de réaliser l'injection d'une ampoule par jour en tendant vers une dose réelle allant de 4 à 6 μg/kg.

MOBILISATION PAR LE G-CSF EN « MONOTHÉRAPIE » OU ASSOCIÉ À DES CHIMIOTHÉRAPIES PEU OU PAS MOBILISATRICES

La mobilisation des CSP peut être suscitée sans administration de chimiothérapie. La posologie alors requise de G-CSF est de 10 μg/kg/j

par voie sous-cutanée (répartie en une ou deux injections/jour) sur une période de 5 à 6 jours. La mobilisation des CSP est effective entre le 4e et le 6e jour avec un pic au 5e jour.

▶ Il n'y a pas de consensus absolu sur le choix de la meilleure stratégie entre une mobilisation des CSP par le G-CSF administré en monothérapie ou au décours d'une chimiothérapie. Ce choix tient compte du contexte clinique, du programme de chimiothérapie à réaliser, de la présence de cellules tumorales circulantes, de contraintes protocolaires et des pratiques des services d'onco-hématologies (*voir* tableau 13-II). L'association chimiothérapie plus G-CSF permettrait l'obtention de greffons plus riches que l'emploi du G-CSF en monothérapie, mais au prix d'une plus grande toxicité.

« NOUVEAUX » AGENTS DE MOBILISATION

• Le pegfilgrastim, forme « pégylée » du filgrastim lui conférant une demi-vie plus longue en réduisant son élimination par le rein, ne subit plus que la clairance de ses récepteurs présents sur les polynucléaires neutrophiles, permet le maintien d'une activité de stimulation au moyen d'une seule injection. Ce facteur de croissance hématopoïétique ne dispose toutefois pas d'AMM pour la mobilisation des CSP. Sa commodité d'emploi ne doit pas faire oublier son coût très élevé (équivalent de 11 ampoules de Neupogen®).

• L'AMD3100 ou plérixafor (Mozobil®) est un antagoniste spécifique du complexe CXCR4/SDF-1, élément de liaison clé des CSP dans leur niche médullaire. Une seule injection sous-cutanée (à la dose de 240 µg/kg) permet dans la même journée une mobilisation substantielle de CSP. La combinaison d'AMD3100 avec le G-CSF permet une mobilisation plus importante que le G-CSF utilisé en monothérapie et permettrait de réduire le nombre de cytaphérèse nécessaire. Ce médicament efficace, mais extrêmement coûteux, demeure encore réservé aux échecs de mobilisation utilisant un G-CSF. Cet ajout peut s'envisager soit à l'occasion d'un second processus de mobilisation, soit dans la foulée d'une mobilisation jugée insuffisante du jour pour le lendemain.

ÉVALUATION DE LA MOBILISATION : UN PRÉALABLE UTILE AVANT LA COLLECTION (tableau 13-III)

En cas de chimiothérapie cytopéniante prescrite, il faut en premier lieu s'assurer de la sortie d'aplasie avant d'entamer le recueil des CSP (leucocytes > 1×10^9/l au minimum).

Tableau 13-III **Évaluation du greffon de cellules souches périphériques**.

- Quantification des cellules CD34+ : ≥ 2 à 3 × 10^6/kg pour une greffe
- Numération formule de la poche de recueil
- Quantification des CFU-GM obtenus après 14 jours de culture
- Proportion de polynucléaires neutrophiles (la plus réduite possible)
- Examen bactériologique
- Reconstitution hématologique post-autogreffe (élément rétrospectif)
- Évaluation clinique/NFS-plaquettes du donneur après le don

La concentration sanguine des cellules exprimant l'antigène CD34+ (reflet de la concentration en CSP) doit également être évaluée par cytométrie de flux (résultat en 1 heure). Une concentration supérieure à 10 cellules CD34+/µl est requise avant de débuter une cytaphérèse.

En effet, entre 10 et 25 p. 100 des patients peuvent présenter un échec de mobilisation rendant caduque la cytaphérèse. Un âge avancé, une localisation médullaire de l'hémopathie, la lourdeur des chimiothérapies antérieures ou leur nature (fludarabine, lénalidomide), des radiothérapies extensives déjà reçues, des prédispositions génétiques sont susceptibles d'entraver une mobilisation.

COLLECTION DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES PÉRIPHÉRIQUES AUTOLOGUES

La collection requiert la mise en place de deux voies d'abord veineux. Si le réseau veineux est trop médiocre pour assurer un bon débit de perfusion, un cathéter double voie est posé avant la séance de cytaphérèse (les chambres implantables ne sont pas utilisables en raison de leur trop faible débit). La collection des CSP est effectuée au moyen d'une circulation sanguine extracorporelle (avec un débit de 60-70 ml/min) soumise à une technique de centrifugation sur un séparateur de cellules. La couche des cellules mononucléées, où se situent les CSP ainsi isolées, est « aspirée » vers une poche de collection. Une anticoagulation du circuit de circulation extracorporelle est assurée par une perfusion de citrate sur le circuit d'entrée de la machine. Le retour obligatoire de la solution citraté vers le patient peut conduire à des hypocalcémies symptomatiques. Elles sont prévenues par l'administration de calcium. Entre une et trois masses sanguines sont à « traiter » par le séparateur de cellules selon la concentration sanguine en cellules CD34+. Plus cette concentration est forte, plus la procédure peut être écourtée et inversement.

L'objectif de collection varie suivant les indications, les équipes et les projets thérapeutiques. Un objectif minimum de collecte de 2 à 3 × 10^6 cellules CD34+/kg pour la réalisation d'une autogreffe est

généralement préconisé et souvent atteint en une à deux séances de cytaphérèse. Une quantité supérieure de cellules CD34+ permettrait une reconstitution plaquettaire post-greffe légèrement plus optimale. La quantification des cellules CD34+ recueillies permet de poursuivre ou stopper les séances de cytaphérèse selon que les objectifs sont atteints ou pas. La poursuite des cytaphérèses impose la poursuite quotidienne du G-CSF.

La collecte n'étant pas strictement ciblée sur les cellules mononucléées, les poches sont « contaminées » à des niveaux variables par des plaquettes pouvant être à l'origine d'une thrombocytopénie chez le donneur, en règle générale, supérieures à 30×10^9/l, sans risque hémorragique grave dans la majorité des cas. L'enchaînement quotidien de cytaphérèse chez un même patient peut toutefois entraîner une thrombocytopénie plus à risque pour laquelle il appartient au médecin de recommander ou pas une transfusion de concentrés plaquettaires « irradiés ». Les poches de collecte contiennent un niveau variable de polynucléaires neutrophiles susceptibles d'entraîner une toxicité sur le greffon et d'altérer ses capacités de reconstitution hématologique pour peu que cette concentration soit élevée (> 25 p. 100).

La cytaphérèse suscite un certain niveau d'hémodilution à l'origine d'une baisse du taux d'hémoglobine sur le contrôle sanguin effectué en fin de séance (de 2 à 3 g/dl). Cette baisse transitoire n'étant pas liée à une spoliation sanguine, ne justifie pas la prescription de culots globulaires (qui devraient être irradiés).

Mesures connexes. La collection des CSP impose des conditions d'aseptie optimales (douche à la bétadine, port de gants, kits de cytaphérèse et matériel à usage unique, désinfection des voies d'abord par de la biapseptine…). Par ailleurs, une surveillance doit être mise en place avec prise régulière des constantes vitales (scope si besoin).

Remarque. Il faut systématiquement irradier les produits sanguins labiles destinés au donneur inscrit sur un programme de recueil de CSP autologues (au moins 7 jours avant le recueil et 3 mois après la greffe). En effet, la contamination du greffon par des lymphocytes T allogéniques transmis lors de la transfusion et ainsi réinjectés après autogreffe pourrait déclencher un mécanisme de GVH post-transfusionnelle.

GESTION DES ÉCHECS DE LA MOBILISATION

Il peut s'agir d'une absence de mobilisation des CSP (< 10 cellules CD34+/µl de sang) ou bien d'un échec de recueil lié à une mobilisation pas assez soutenue le long de l'aphérèse. Ces éventualités

peuvent concerner de 10 à 30 p. 100 des patients. Plusieurs stratégies de rattrapage peuvent être proposées :

— une nouvelle tentative de mobilisation 6 mois après l'arrêt de toute chimiothérapie. Cette pause vis-à-vis d'un processus toxique pour la moelle osseuse n'est pas réalisable si l'indication d'autogreffe est pressante ;

— une collection directe de moelle osseuse. Difficile et laborieuse, elle ne permet en règle générale qu'un recueil le plus souvent modeste. Elle peut toutefois être discutée comme élément d'appoint à une collection de CSP insuffisante ;

— l'administration de G-CSF à doses « fortes » (10 µg/kg/j pendant 5 jours) sitôt après une brève période de « repos » de l'ordre de 7 jours après l'échec initial. Elle permet de rattraper environ deux tiers des échecs ;

— une mobilisation des CSP combinant le G-CSF et l'AMD3100 (*voir plus haut*).

GREFFONS ALLOGÉNIQUES

BILAN INITIAL

Il comprend :

— la vérification de la compatibilité HLA sur deux examens ;

— un interrogatoire et un examen clinique du donneur ;

— un bilan métabolique, la détermination du groupe sanguin ;

— les sérologies VIH, VHC, HBV, HTLV et syphilitique, PCR-VIH/VHB/VHC ;

— les sérologies CMV, EBV, toxoplasmique ;

— une radiographie de thorax, un électrocardiogramme ;

— une consultation d'anesthésie ;

— +/– un test de grossesse.

> Une **sérologie VIH ou HTLV positive** est une **contre-indication absolue** au don allogénique. En revanche, des **dérogations** peuvent être accordées pour des **sérologies VHC ou VHB positives** selon l'indication de la greffe.

MOBILISATION SANGUINE DES CSP « ALLOGÉNIQUES »

Le recours aux CSP représente actuellement plus de la moitié des allogreffes réalisées en Europe. Cette percée s'explique par un recours croissant à des greffes précédées d'un conditionnement non myélo-ablatif pour lesquelles les greffons médullaires (moins riches en cellules souches que les CSP) n'offrent alors pas assez de garantie de reconstitution hématologique.

Lorsque plusieurs donneurs allogéniques sont disponibles pour un patient donné, le meilleur choix se discute selon :

— le sexe du couple donneur-receveur (en privilégiant une identité de sexe entre donneur et receveur) ;

— l'âge (préférence pour le plus jeune) ;

— le nombre de grossesse (le minimum possible) ;

— les statuts séro-virologiques (notamment du CMV) et toxoplasmique ;

— la concordance des groupes ABO.

Les CSP allogéniques sont obtenues auprès de donneurs sains majeurs après mobilisation par du G-CSF en monothérapie administrés durant 5 jours à la posologie de 10 µg/kg/j par voie sous-cutanée répartie en une à deux injections. Une réserve est à signaler pour les donneurs sains âgés de plus de 60 ans pour lesquels le G-CSF ne dispose pas à ce jour d'AMM. Le donneur doit être informé des effets secondaires et des risques attribuables à l'administration de G-CSF (tableaux 13-IV et 13-V).

Tableau 13-IV **Conséquences possibles pour les donneurs sains de l'administration de G-CSF.**

- Hyperleucocytose (jusqu'à 10 fois les valeurs normales)
- Perturbation des paramètres de la coagulation dans le sens d'une thrombophilie associée à des toxicités des endothéliums vasculaires. Les accidents thrombotiques vrais demeurent très rares
- Douleurs osseuses dans plus de la moitié des cas avec céphalées plus ou moins bien calmées par les antalgiques usuels
- Accident sérieux ou graves (< 1 p. 100 des cas) :
  - rupture splénique (exceptionnelle)
  - accident vasculaire thrombotique
  - crise de goutte
  - poussée d'une maladie auto-immune préexistante
  - toxicité pulmonaire aiguë
  - allergie
  - thrombocytopénie transitoire après le recueil des cellules souches périphériques
- Pas de risques identifiés à long terme

Tableau 13-V **Estimation des accidents graves survenus lors ou au décours d'un don allogénique sur une cohorte de 51 000 dons effectués en Europe (*d'après* Halter et al., 2009).**

	Don de moelle osseuse	**Don de cellules souches périphériques**
Nombre de dons	27 700	23 300
Nombre d'accidents mortels	1	4
Incidence des accidents sévères non mortels	4,3/10 000	10,7/10 000
Incidence de maladies malignes du sang	Identique à la population générale	

Un consentement éclairé et signé du donneur doit être obtenu avant la collection des CSP. Le consentement du donneur doit être également exprimé devant un juge du Tribunal de grande instance.

La surveillance de la numération est exigée au moins la veille du prélèvement afin de s'assurer que le donneur ne présente pas une hyperleucocytose excessive ($> 70 \times 10^9$/l) qui motiverait une suspension des injections de G-CSF.

Les modalités de la mobilisation et du recueil sont identiques à celles des CSP autologues (*voir ci-dessus*). Quelques nuances sont toutefois à distinguer :

— un test de grossesse négatif, datant de moins de 7 jours par rapport au début du conditionnement du receveur, est obligatoire pour les femmes en âge de procréer ;

— les objectifs de recueil du nombre de cellules sont en règle de l'ordre de 4 à 8×10^6 cellules CD34+ par kilogramme de receveur. Une quantité moindre serait plus à risque de rejet (surtout pour les greffes à conditionnement atténué), une quantité supérieure plus à risque de GVH ;

— le médecin traitant du donneur doit être tenu au courant par courrier des traitements délivrés à son patient. L'équipe d'hémaphérèse doit être informée des éventuels problèmes de santé survenus à court et long terme chez le donneur (tableau 13-VI).

Compte tenu des **risques** (même très faibles) **de choc anaphylactique** après une injection de G-CSF, il est théoriquement recommandé de procéder à la **première injection en milieu hospitalier**.

Tableau 13-VI **Recommandations émises par la Société française de greffe de moelle (SFGM-TC) et l'Agence de biomédecine : contre-indications du G-CSF chez le donneur sain.**

– Mineur sain (mais susceptible d'évoluer dans un proche avenir)
– Contre-indication à une anesthésie générale, sauf si celle-ci relève d'une allergie aux produits d'anesthésie
– Femme enceinte
– Antécédent de cancer (moins de 5 ans) ou d'hémopathie maligne
– Splénomégalie
– Maladie auto-immune ou inflammatoire chronique
– Antécédent de maladie thromboembolique, coronaropathie, hypertension artérielle sévère non contrôlée, insuffisance cardiaque
– Antécédent thromboembolique familial au premier et deuxième degré sans avis d'un spécialiste
– Donneur « non apparenté » âgé de plus de 50 ans
– Avis d'un spécialiste requis en cas de facteur de risque cardiovasculaire (diabète, tabagisme…)

RECUEIL DE MOELLE OSSEUSE

Il concerne de nos jours essentiellement les greffons allogéniques, les CSP autologues ayant quasi supplanté les indications d'autogreffe de moelle osseuse.

Le but est de prélever au moins 2 à 3×10^8 cellules nucléées par kilogramme de poids du receveur en censurant à un maximum de 20 ml/kg de donneur. Plusieurs études ont mis en évidence une amélioration significative du pronostic des leucémies aiguës myéloblastiques lorsqu'un nombre de cellules nucléés greffées atteint 3×10^8/kg.

Les donneurs sont généralement les membres de la fratrie sans limite d'âge ou des donneurs non apparentés de moins de 50 ans. Les mineurs peuvent également être donneurs sous réserve de l'accord de l'autorité parentale et d'un comité d'experts. Le consentement du donneur doit être exprimé devant un juge du Tribunal de grande instance qui devra retourner un procès-verbal à l'équipe médicale.

Le recueil s'effectue au bloc opératoire sous anesthésie générale au cours d'une courte hospitalisation. Les médecins préleveurs sont des seniors habilités (au moins pour l'un d'entre eux). Ceux-ci s'effectuent sous une stricte asepsie, aux moyens de trocarts et seringues au niveau des crêtes iliaques postérieures. Si le prélèvement s'avère insuffisant, un complément de prélèvement au niveau sternal et iliaque antérieur est alors réalisé.

Les échantillons de moelle prélevés sont transférés au fur et à mesure dans une poche contenant une solution anticoagulante (à base de citrate

et d'héparine). Les trocarts ainsi que les seringues sont régulièrement rincés entre chaque aspiration dans une solution de sérum physiologique hépariné pour éviter toute formation de caillot. Il faut veiller à ce que chaque aspiration ne prélève qu'un volume modéré de moelle osseuse (pas plus de 3 à 4 ml) afin de ne pas entraîner de dilution excessive avec du sang. Le médecin prélève plusieurs puits à diverses profondeurs en prenant soigneusement ses repères afin de ne pas prélever toujours aux mêmes endroits. L'usage de trocarts multiperforés à leurs extrémités permettrait des prélèvements plus rapides et plus riches.

La sortie du donneur a lieu le lendemain, accompagnée d'une prescription d'antalgique et de fer. Un courrier est adressé au médecin traitant du donneur et un suivi mis en place.

Au laboratoire, la moelle subit une filtration destinée à éliminer les débris osseux et graisseux avant sa transfusion au patient ainsi qu'un contrôle bactériologique. Un contrôle de qualité du greffon évalue la quantité de cellules nucléées totale, de cellules CD34+, de CFU-GM et de lymphocytes T.

RECUEIL DES LYMPHOCYTES PAR CYTAPHÉRÈSE : « LA LYMPHAPHÉRÈSE »

La collection ciblée de lymphocytes est réalisée par cytaphérèse tout comme la collection des CSP mais sans stimulation préalable par du G-CSF et ce pour deux indications principales :

— le *prélèvement de lymphocytes chez un patient ayant déjà reçu un greffon allogénique en vue de la réalisation de séances de photochimiothérapie extracorporelle* (PCEC) *pour le traitement d'une GVH chronique*. Les lymphocytes collectés chez le patient font l'objet d'un traitement ex vivo comprenant une incubation avec du méthoxsalen suivie d'une illumination par des ultraviolets. Après quoi, la poche de lymphocytes ainsi traités est « retournée » au patient par simple transfusion. Ce procédé susciterait un phénomène d'immunomodulation capable d'atténuer les réactions du GVH. Cette stratégie exige au départ des séances pluri-hebdomadaires pouvant se prolonger sur plusieurs mois. Cette approche est également utilisée pour le traitement de certaines formes de lymphome T cutané ;

— la *transfusion d'un contingent supplémentaire de lymphocytes allogéniques recueillis auprès du donneur initial afin de les transfuser au receveur d'un greffon de moelle osseuse ou de CSP pour renforcer son immunité antitumorale vis-à-vis de la pathologie ré-émergente ayant motivé la greffe*. Le donneur initial est à nouveau sollicité et soumis à une séance de lymphaphérèse. Les lymphocytes T recueillis sont quantifiés puis transfusés au receveur selon la posologie prescrite

par le clinicien (entre 10^6 et 10^8/kg selon les cas). La fraction non transfusée des lymphocytes est cryopréservée afin de réaliser de nouvelles transfusions ultérieures.

> Le don provenant d'une personne vivante et saine ne doit en aucun cas porter préjudice à la santé du donneur.

TRAITEMENTS DES GREFFONS AU LABORATOIRE

Tous les produits de thérapie cellulaire prélevés par les équipes cliniques (unité d'hémaphérèse, bloc opératoire…) sont acheminés dans les meilleurs délais au laboratoire de thérapie cellulaire sous couvert d'une stricte identification, traçabilité, et sécurité (tubulures scellées, emballage rigide, et isotherme). Les traitements ex vivo des produits de thérapie cellulaire sont effectués au sein des laboratoires de thérapie cellulaire sous de strictes conditions d'hygiène et selon des procédures validées.

« Désérythrocytation ». En cas d'incompatibilité ABO entre les hématies du donneur et le plasma du receveur (incompatibilité dite « majeure »), il faut réduire le nombre de globules rouges dans le greffon. Pour les greffons de moelle osseuse, les niveaux d'hématocrite sont en règle élevés (> 25 p. 100). Une « désérythrocytation » doit alors être effectuée au laboratoire de thérapie cellulaire avant transfusion au moyen d'une centrifugation ou séparation sur gradient de densité de type Ficoll. Pour les CSP, le niveau d'hématocrite des poches étant très faible (< 5 p. 100), il n'est pas nécessaire d'effectuer de manipulation pour éliminer les hématies.

« Déplasmatisation ». En cas d'incompatibilité entre plasma du donneur et hématies du receveur (incompatibilité dite « mineure »), il faut procéder à une « déplasmatisation », la présence d'hémolysines anti-A et/ou anti-B de titres élevés (> 1/32) dans le greffon étant susceptibles d'hémolyser les globules rouges du patient lors de sa transfusion. La technique consiste en une séparation physique par centrifugation, puis élution. Elle s'applique aux greffons de moelle osseuse (les CSP ne contenant que peu de plasma).

Concentration de moelle. En cas de volume trop important susceptible d'induire une surcharge vasculaire chez le receveur, le greffon peut être « réduit » en éliminant la fraction de globules rouge et de

plasma par technique de Buffy-coat, une technique de concentration par centrifugation.

Déplétion en lymphocytes T. Elle a pour but d'éviter la réaction de GVH. Elle demeure réservée à des indications limitées et est réalisée par une technique de tri immunomagnétique à l'aide d'anticorps anti-CD34.

Congélation/décongélation. Les greffons de CSP autologues ainsi que les lymphocytes allogéniques non immédiatement réinjectés sont congelés avec du diméthysulfoxyde (DMSO) dont le rôle dans la cryoprotection est de contrôler la microcristallisation des molécules d'eau, élément toxique pour les cellules. Le laboratoire assure également la décongélation des greffons avant leur administration au patient. Lors de ces décongélations, il est conseillé de « laver » le greffon afin de réduire au mieux la concentration en DMSO, cette molécule pouvant induire chez le receveur de multiples réactions à type de nausée, éruption, bradycardie, hypoxie.

Contrôle bactériologique. Il doit être effectué sur tout produit de thérapie cellulaire.

> Les cellules souches hématopoïétiques vont prochainement faire l'objet d'une « AMM » de l'AFSSAPS, centre par centre.

TRANSFUSION DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Un conditionnement est réalisé chez le receveur préalablement à l'administration du greffon qui comprendra suivant les protocoles une chimiothérapie intensive avec ou sans radiothérapie corporelle totale associée. Ce traitement vise à éradiquer la moelle du patient avant la greffe et à traiter la maladie de fond (au prix d'une toxicité notable). On parle alors de *greffe à conditionnement standard*.

Dans d'autres circonstances, on réalise un conditionnement d'intensité réduite, en règle générale, beaucoup moins toxique visant simplement à neutraliser les mécanismes immunitaires de rejet du greffon en contexte allogénique. On parle alors de *greffes à conditionnements atténués* (ou improprement de « minigreffe », ce qui sous-entendrait une dose réduite de cellules alors que ce n'est absolument pas le cas). Dans ce contexte, les greffons utilisés sont essentiellement des CSP car beaucoup plus riches en progéniteurs hématopoïétiques que les greffons médullaires et donc beaucoup moins susceptibles de rejets.

PROCÉDURES DE RÉCEPTION ET ADMINISTRATION DES PRODUITS DE THÉRAPIE CELLULAIRE

La transfusion des greffons requiert une procédure rigoureuse ne devant souffrir aucune erreur. En effet, les greffons sont en règle générale uniques et donc non remplaçables.

Recommandations avant la transfusion

• L'ensemble des opérations de transfert du greffon depuis le laboratoire de thérapie cellulaire jusqu'au service greffeur ainsi que son administration au patient doit faire l'objet d'une traçabilité réciproque écrite, conforme et archivée.
• Le transport doit être assuré dans une boîte isotherme rigide.
• Avant toute injection du produit de thérapie cellulaire, le médecin prescripteur et l'infirmière doivent vérifier qu'il n'y a pas eu de décalage entre l'administration de la chimiothérapie du conditionnement et la transfusion susceptibles d'avoir un impact sur le greffon.
• Il faut vérifier que la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) date de moins de 72 heures (et qu'elles soient négatives), y compris pour les produits de thérapie cellulaire autologues.
• L'infirmière contrôle la concordance entre les identités du patient et du donneur, les fiches de décongélation de transport, d'administration du produit de thérapie cellulaire et renvoie les informations au laboratoire de thérapie cellulaire. Elle vérifie en outre la concordance entre les groupes sanguins ainsi que l'heure de péremption du produit (généralement 4 heures après sa réception).
• Pour les greffes de moelle osseuse non désérythrocytée (donc riche en hématies potentiellement non ABO compatibles), une épreuve de Beth-Vincent doit être réalisée au lit du patient.
• Pour les allogreffes, il faut impérativement retourner au site transfusionnel toutes les cartes de groupe sanguin du receveur auquel sera substituée une carte de « consignes transfusionnelles » délivrées par l'Établissement français du sang (EFS). En effet, le receveur doit théoriquement acquérir le groupe sanguin de son donneur, mais aux termes d'un laps de temps variable. De plus, des processus de rejet de greffe et de reconstitution autologue sont toujours possibles rendant incertain l'évolution de l'expression des groupes sanguins. Par ailleurs, l'existence d'hémolysines chez le patient à la phase précoce de la greffe constitue autant d'éléments de difficultés d'interprétation des cartes de groupes.
• Toute anomalie doit être signalée aux médecins greffeurs, au service de thérapie cellulaire, voire au service de biovigilance. En cas de doute, il convient de différer l'administration du produit et d'assurer provisoirement sa conservation à 4 °C.

Recommandations durant la transfusion

• Un antihistaminique est administré avant la greffe.
• L'infirmière s'assure de la bonne perméabilité de la voie veineuse centrale.
• La transfusion du produit de thérapie cellulaire doit être effectuée dès la réception (après les vérifications d'usage), débutée lentement lors des 10 premières minutes, puis être accélérée selon le volume de la poche et la tolérance, notamment hémodynamique, du produit jusqu'à 15 ml/min. Ce temps de passage est de l'ordre de :
 — 30 à 45 minutes pour les CSP ;
 — 45 minutes à 1 heure et 30 minutes pour la moelle osseuse.
• Il ne faut pas administrer de manière concomitante d'autres produits sanguins labiles, ni tout médicament, à l'exception de ceux perfusées sur 24 heures et ne pouvant être interrompus.

Recommandations après la transfusion

L'infirmière doit demeurer auprès du patient afin de surveiller les constantes vitales et assurer la transcription écrite de toute la procédure, avec notamment les documents d'administration et de traçabilité.

Conduite à tenir en cas d'incidents

Les effets indésirables susceptibles de survenir durant ou au décours de l'administration de produits de thérapie cellulaire peuvent consister en de la fièvre, des frissons, de l'urticaire, des douleurs lombaires voire une hypotension… La présence d'agrégats ou de caillots sur le système de perfusion doit être également signalée au médecin. Une concentration résiduelle de DMSO pour les produits de thérapie cellulaire décongelés peut être à l'origine de réactions d'intolérance.

Tout problème signalé doit potentiellement faire l'objet d'une déclaration au centre de thérapie cellulaire et au responsable de la biovigilance de l'établissement.

COMPLICATIONS IMMUNO-HÉMATOLOGIQUES EN CONTEXTE ALLOGÉNIQUE

• *Hémolyse immédiate*. Elle est liée aux hémolysines du receveur vis-à-vis des hématies présentes chez le donneur (incompatibilité ABO

dite majeure). En principe, elle est prévenue par les processus de désérythrocytation ex vivo et le contrôle ultime.

• *Hémolyse retardée* (parfois sévère). Elle est plus volontiers liée à des anticorps produits par les cellules provenant du donneur vis-à-vis des hématies du receveur (incompatibilité ABO dite mineure). Elle s'observe généralement entre 1 et 2 semaines après la greffe et concerne avant tout le groupe ABO, mais a aussi été rapportée avec d'autres systèmes. Cette complication plutôt rare concerne essentiellement les greffons de CSP allogéniques car plus riche riches en lymphocytes que les greffons médullaires (surtout si la prophylaxie à base de méthotrexate prévue pour réduire la réaction de GVH n'a pas été administrée). Les greffes à conditionnement atténué, ne neutralisant pas immédiatement la production d'hématies autologues, sont également des situations à risque. Il faut évoquer ce tableau si, au lieu d'observer une hémolyse précoce décroissante, on constate quelques jours après la greffe une accentuation susceptible de se poursuivre jusqu'à temps que toutes les hématies autologues existantes ou encore produites soient détruites.

• *Pancytopénie et réactions de GVH*. La transfusion de lymphocytes allogéniques indiquée suite à l'apparition d'une hémopathie ré-émergente après allogreffe peut susciter dans les semaines ou les mois qui suivent une pancytopénie et/ou des réactions de GVH.

GREFFE DE SANG PLACENTAIRE

Le sang de cordon ou sang placentaire contient un grand nombre de progéniteurs hématopoïétiques, ainsi que des précurseurs plus primitifs, comme le démontrent les cultures à long terme. Ces progéniteurs sont capables d'assurer, après traitement myélo-ablatif, une reconstitution hématopoïétique à court et à long terme.

MÉTHODOLOGIE

Le sang placentaire est obtenu par ponction de la veine ombilicale après la délivrance et clampage du cordon. Le volume obtenu est au maximum de 150 à 200 ml. Le prélèvement est sans effet secondaire.

Les cellules de sang placentaire sont congelées dans les mêmes conditions que les cellules souches sanguines et médullaires. L'évaluation du

potentiel hématopoïétique se fait sur l'évaluation du nombre absolu de cellules nucléées et de CFU-GM. Un seuil minimal de 3×10^7 cellules nucléées/kg est classiquement recommandé.

Le sang placentaire est prélevé à la naissance avec le consentement éclairé de la mère et congelé au sein de banques spéciales. Un typage HLA est fait, de même que la recherche de marqueurs viraux.

Un registre international (www.netcord.org) permet le référencement de tous les sangs de cordon disponibles au sein des banques de sang placentaire.

AVANTAGES

Le prélèvement est sans risque (ni pour la mère, ni pour l'enfant).

Le sang de cordon comparé aux autres greffons est rapidement disponible ne nécessitant pas de solliciter des donneurs volontaires, de vérifier leurs statuts et ainsi d'allonger les délais de réalisation de la greffe.

Il y a peu/pas de risque de transmission de maladies infectieuses.

Enfin, le risque de GVH est plus faible (en raison de l'immaturité des cellules) qu'au décours des greffes de moelle permettant de recourir à des critères de sélection HLA moins stricts et donc des greffes partiellement incompatibles.

INCONVÉNIENTS

La quantité de cellules prélevées est limitée (jusqu'à 10 fois moins que les autres greffons). La dose totale de cellules nucléées/kg de receveur est un élément clé pour le succès de la greffe, limitant alors ses indications pour les adultes de grand gabarit. Le recours à la greffe simultanée de deux sangs placentaires distincts permet alors d'augmenter singulièrement les chances de prise de greffe même si quelques semaines après la double transplantation, un des deux sangs de cordon devient dominant.

Il n'y a pas de possibilité de recourir ultérieurement à un deuxième don, ni même de lymphocytes du donneur.

La récupération hématopoïétique est plus longue qu'après une greffe de moelle et le risque de non-prise conséquent.

> Lors des greffes de sang placentaire, la quantité de cellules nucléées prime sur la compatibilité HLA. Ainsi, des compatibilités 6/6, 6/5 et 4/6 identiques sont acceptables.

POUR EN SAVOIR PLUS

Gajewski JL, Johnson VV, Sandler SG, Sayegh A, Klumpp TR. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. Blood, 2008 ; *112* : 3036-3047.

Halter J, Kodera Y, Ispizua AU et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. Haematologica, 2009 ; *94* : 94-101.

Siddiq S, Pamphilon D, Brunskill S, Doree C, Hyde C, Stanworth S. Bone marrow harvest versus peripheral stem cell collection for haemopoietic stem cell donation in healthy donors. Cochrane Database Syst Rev, 2009 : CD006406.

Chapitre 14

Thérapeutique transfusionnelle en hématologie

F. Lefrère

BILAN PRÉ-TRANSFUSIONNEL

Règles communes obligatoires

• Information obligatoire du patient des bénéfices et risques de la transfusion.
• Remise d'un document d'information (consentement signé non obligatoire).
• Ouverture d'un dossier transfusionnel joint au dossier médical.
• Carte de groupe avec groupage sanguin ABO, DCcEe, Kell sur deux déterminations distinctes.
• Recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) de moins de 72 heures avant toute transfusion.

Règles spécifiques selon le contexte

• Phénotypage étendu (Duffy, Kidd, MNS…) si transfusion au long cours prévue (hémoglobinopathie, myélodysplasie de bon pronostic, allogreffe…).
• Anticorps anti-HLA si transfusion de plaquettes envisagée.
• Bilan martial de référence si prévision de soutien transfusionnel prolongé avec risque d'hémochromatose secondaire.
• Sérologies virales de référence (VIH, VHB, VHC) non obligatoires et sérologie CMV pour les immunodéprimés sévères pour la sélection de produits sanguins CMV négatif (intérêt controversé).
• Vaccination vis-à-vis du VHB (hémoglobinopathies).

TRANSFUSION AU COURS DES ANÉMIES CHRONIQUES PAR DÉFAUT DE PRODUCTION : RÈGLES GÉNÉRALES

Il s'agit principalement des aplasies idiopathiques, des myélodysplasies, des hémopathies malignes en échec, des érythroblastopénies, des hémoglobinopathies.

Indications

La transfusion est indiquée dans le cadre d'un maintien d'un taux d'hémoglobine suffisant pour permettre une bonne tolérance clinique. En règle générale, le seuil transfusionnel est fixé à 8 g/dl, mais il peut atteindre jusqu'à 10 g/dl chez certains sujets âgés ou en cas de morbidités respiratoires et/ou cardiaques.

Choix des produits

Les culots globulaires doivent avoir le **même phénotype dans le système Rhésus (DCcEe) et le système Kell que le patient** (*CGR phénotypés*). Cette compatibilité doit être élargie aux autres systèmes chaque fois que la présence d'une agglutinine irrégulière est détectée (*CGR phénotypés étendus*).

Volume à transfuser

Le nombre de culots de globules rouges à transfuser (Ncg) dépend de la quantité d'Hb présente dans chaque CGR ($QHb_{CG,}$ proche de 50 g), du volume sanguin total du patient (VST, exprimé en ml), de la concentration initiale d'Hb (Hbi, g/dl), de la concentration finale d'Hb désirée (Hbd, g/dl).

$$Ncg = \frac{(VST/100)(Hb_d - Hb_i)}{QHb_{CG}}$$

Le VST peut être estimé :
— femme normale : 70 ml/kg (obèse : 60 ml/kg, maigre : 65 ml/kg) ;
— homme : VST de la femme + 5 ml/kg ;
— enfant de moins de 1 an : 70 ml/kg ;
— nourrisson : 70-75 ml/kg.

Plus simplement, il est estimé chez l'adulte que 1 CGR augmente l'Hb de 1 g/l.

Rythme des perfusions

Il est adapté à chaque patient, fonction de la tolérance clinique et de l'efficacité transfusionnelle. Il peut aller jusqu'à tous les 15 jours si l'érythropoïèse est « nulle ».

Spécificités des CGR selon le terrain

Pour les patients présentant une RAI+, les femmes multipares et les nouveau-nés, éventuellement les patients atteints d'hémoglobinopathies, des *CGR comptabilisés* sont utilisés. Cela renforce la RAI et consiste à confronter in vitro un échantillon du CGR et un échantillon du plasma du receveur. Ces CGR peuvent également être irradiés et CMV négatifs (donneur séronégatif pour le CMV) (*voir* tableau 14-I).

Prescription des CGR

Elle précise le nombre de culots et leurs qualifications (phénotypé, CMV-) ou transformations éventuelles (irradié, déplasmatisé…), et l'identité du patient. Elle est signée et datée.

Contrôle ultime au lit du patient

Il est légalement obligatoire et réalisé par l'infirmière sous responsabilité médicale. Il inclut :

— la vérification de l'identité du patient, de son groupe (carte) et celui de la poche de sang (étiquette) ;

— la vérification du groupe ABO du patient et de l'unité de sang par la méthode de Beth-Vincent, dernier garant de la compatibilité.

Surveillance

Le patient doit être surveillé étroitement au cours de la transfusion : conscience, pouls, tension, température… Un culot globulaire doit impérativement être transfusé en moins de deux heures !

En l'absence de rendement transfusionnel, il faut rechercher une splénomégalie, une perte de sang par hémorragie non extériorisée, une incompatibilité immunologique…

TRANSFUSION AU COURS DE L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE

Indications

La transfusion ne se justifie que si l'anémie est cliniquement mal tolérée : angor, somnolence. Cette situation se rencontre dans les anémies hémolytiques auto-immunes sévères avant que le traitement de fond (corticoïdes…) n'ait fait son effet, ou au cours des anémies hémolytiques auto-immunes résistantes à un traitement préalable, en période d'hémolyse massive.

Choix du produit

Il s'agit de concentrés érythrocytaires (préalablement réchauffés en cas d'anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps froids).

Une sélection immunologique du produit s'impose :

— *prise en compte ou non de l'auto-anticorps*. Le plus souvent, les antigènes cibles des anémies hémolytiques auto-immunes sont des antigènes de grande fréquence, rendant toute transfusion incompatible. Dans ce cas, on ne tient donc pas compte de la spécificité de l'anticorps. Parfois, les auto-anticorps ont une spécificité étroite : anti-e par exemple. On transfusera alors des globules rouges ne possédant pas d'antigène e (sous réserve qu'il n'y ait pas d'allo-anticorps anti-E) ;

— *prise en compte d'allo-anticorps surajouté*. Sa détection est rendue très difficile par la présence de l'auto-anticorps. Le risque d'accident transfusionnel par allo-anticorps est donc majoré.

Protocole transfusionnel

Il est déconseillé de transfuser de larges quantités de globules rouges car cela peut aggraver l'hémolyse et peut être responsable d'une surcharge circulatoire. En pratique, il est recommandé de ne transfuser que deux à trois concentrés érythrocytaires répartis sur le nycthémère.

La survenue d'une inefficacité transfusionnelle doit faire rechercher :

— l'existence d'un anticorps irrégulier ;
— une perte de sang par hémorragie ;
— un hypersplénisme.

TRANSFUSION DE PLAQUETTES

Indications

Au cours des **thrombopénies centrales** (aplasie, chimiothérapie aplasiante, envahissements médullaires, érythroblastopénie), on distingue deux types d'indications.

• L'*attitude préventive* est la plus communément admise avec un seuil transfusionnel à :

— 10×10^9/l en l'absence de signes hémorragiques, de facteurs de surconsommation plaquettaire (fièvre, sepsis, maladie veino-occlusive, réaction du greffon contre l'hôte, mucite…) et d'acte invasif ;

— 20×10^9/l en cas de signes hémorragiques, anomalies de l'hémostase, fièvre, chute rapide du nombre de plaquettes ;

— 50×10^9/l en cas d'acte invasif (pose de cathéter, ponction lombaire, lavage broncho-alvéolaire…).

• L'*attitude curative*, seulement pratiquée devant des signes hémorragiques (hémorragie au fond d'œil, hémorragie muqueuse, purpura extensif), est avant tout réservée aux thrombopénies réfractaires aux transfusions et aux myélodysplasies.

Au cours des **thrombopénies périphériques immunologiques** ou des **micro-angiopathies thrombotiques**, on ne transfuse qu'en cas de signes hémorragiques mettant en jeu le pronostic et résistants au traitement médical.

Au cours des **coagulations intravasculaires disséminées**, les transfusions visent à maintenir le chiffre de plaquettes supérieur à 50×10^9/l, il est nécessaire dans ce cas de répéter les transfusions au cours des 24 heures du fait d'une consommation.

Choix du produit plaquettaire : concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) versus standard (CPS)

Les CPA sont issus d'un seul donneur par aphérèse. Les CPS sont obtenus par mélange d'unités plaquettaires issues de don de sang total. En pratique pas de différence entre ces deux produits même si les CPA sont souvent utilisés prioritairement.

Posologie

Elle est de 1 unité pour 7 kg de poids (1 unité = 5×10^{10} plaquettes = teneur en plaquettes dans un CPS issu d'un don de sang total).

Surveillance

Tolérance. Il faut s'assurer de la bonne tolérance de la transfusion.

Efficacité transfusionnelle. Elle est appréciée par le calcul du rendement transfusionnel (RTP) 24 heures après la transfusion (ou plus simplement par la nécessité de transfuser un patient plus de 2 fois par semaine.

$$\text{RTP} = \frac{(\text{plaquettes après transfusion}) - (\text{plaquettes avant transfusion}) \times \text{poids} \times 0{,}075}{\text{Nombre de plaquettes transfusées}}$$

▶ Il y a inefficacité transfusionnelle quand le rendement est inférieur à 0,2.

Conduite à tenir en cas d'inefficacité transfusionnelle en plaquettes

Voir figure 14-1.

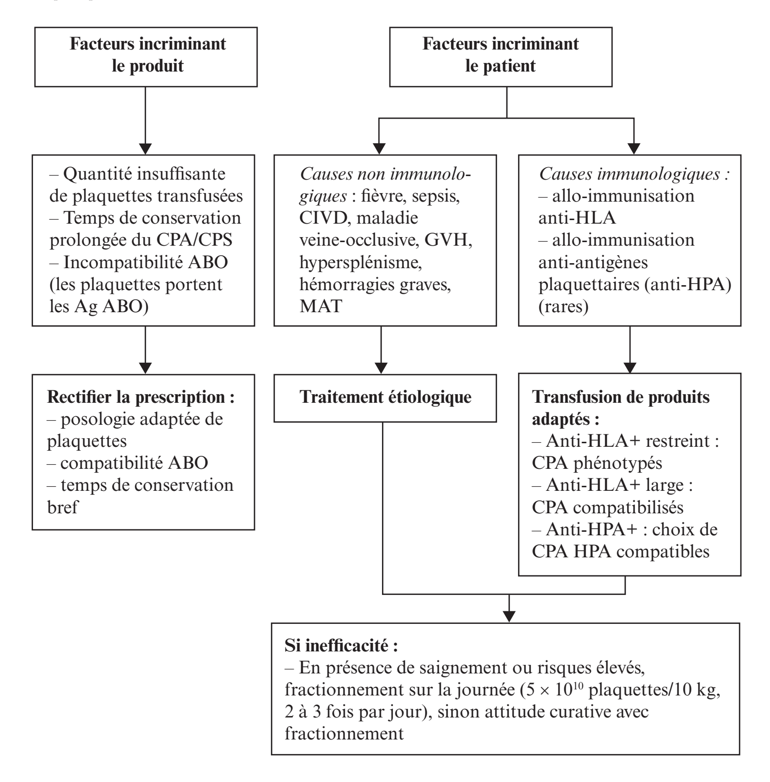
SPÉCIFICITÉS DE PRESCRIPTIONS COMMUNES AUX PRODUITS SANGUINS LABILES (CGR ET CPA/CPS) SELON LE CONTEXTE (tableau 14-I)

Tableau 14-I. **Indications des qualités et transformations des culots globulaires selon le terrain.**

	Phénotypé	Irradié	CMV–	Compatibilisé
Leucémie aiguë	+	–	/	/
Allogreffe	+	+	– (si D– et R–)	/
Fludarabine/Campath®	+	+	/	/
Recueil CSP/Autogreffe	+	1 semaine avant	/	/
Allogreffe	+	+	/	/
Hémoglobinopathie	+	–	/	+

CSP : cellules souches périphériques.

Figure 14-1 **Conduite à tenir en cas de mauvais rendement transfusionnel en plaquettes.**



CPA : concentré plaquettaire d'aphérèse. CPS : concentré plaquettaire standard.
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée. MAT : micro-angiopathie thrombotique.

Produits sanguins labiles CMV négatifs

Ils sont issus de donneurs séronégatifs pour le CMV. Leur intérêt est discutable car, tous les produits sanguins labiles étant déleucocytés, la charge virale en CMV est rendue quasi nulle.

Ils demeurent toutefois indiqués en cas de :

— allogreffe dont le donneur est également CMV négatif (inutile pour les autogreffes) ;

— déficit immunitaire cellulaire congénital ou acquis (sauf sida).

Produits sanguins labiles déplasmatisés

Il s'agit d'éliminer les protéines plasmatiques par lavage.

Les indications des produits sanguins labiles déplasmatisés sont :

— l'allergie sévère au plasma avec risque de choc anaphylactique (notamment déficit congénital en IgA) ;

— l'intolérance répétée et mal supportée de mécanisme non élucidé ;

— l'hémophilie avec anticorps anti-facteur VIII acquis ;

— les antécédents de purpura post-transfusionnel.

Produits sanguins labiles irradiés

L'irradiation neutralise les cellules immunocompétentes résiduelles pour la prévention d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle (gravissime), sans altérer les plaquettes et les hématies.

Les produits sanguins labiles irradiés sont indiqués en cas de :

— déficit immunitaire congénital ou acquis (sauf sida) ;

— maladie de Hodgkin ;

— prévision de recueil de cellules souches périphériques (CSP) < 15 jours ;

— greffe de moelle/CSP (auto + allo) ;

— aplasie médullaire idiopathique ;

— traitements fortement immunosuppresseurs (fludarabine, alemtuzumab [Campath®]…) ;

— concentrés de granuleux.

Concentré de globules rouges pédiatriques

Il résulte d'un fractionnement d'un CGR pour adapter les volumes à de petits gabarits.

TRANSFUSION DE CONCENTRÉS PLASMATIQUES

Choix des produits

Il existe trois types de produits :

— le *plasma viro-inactivé*. Il est obtenu après poolage de plusieurs dons de plasma, soumis à l'action virucide de solvants-détergents, de bleu de méthylène ou d'amotosalen associé à une

exposition lumineuse aux UVA (cette dernière technique est aussi applicable aux plaquettes) ;

— le *plasma sécurisé par quarantaine*. Le plasma est congelé, le donneur est contrôlé 3 mois plus tard sur le plan viral. Si les tests demeurent négatifs, le plasma peut être utilisé ;

— le *plasma solidarisé*. Si un patient a reçu un culot globulaire donné, on lui transfuse (si nécessaire), le plasma issu du même don (afin de réduire le risque infectieux).

Indications

Le plasma est réservé à quatre indications :

— les hémorragies aiguës entraînant un déficit global des facteurs de la coagulation ;

— les coagulopathies graves de consommation avec effondrement des facteurs de la coagulation ;

— les déficits congénitaux isolés d'un facteur de la coagulation pour lequel il n'existe pas de produit spécifique de substitution (par exemple, le facteur XI) ;

— les échanges plasmatiques dans les micro-angiopathies thrombotiques.

TRANSFUSION DE CONCENTRÉS GRANULOCYTAIRES

Les concentrés granulocytaires sont obtenus par leucaphérèse. Leurs indications sont très limitées : infection grave non maîtrisée par les antibiotiques chez un patient profondément neutropénique ou présentant un défaut fonctionnel des polynucléaires (granulomatose septique).

Ces produits doivent être irradiés en raison du risque de GVH. Ils ne sont évidemment pas déleucocytés.

TRANSFUSION DANS LES ALLOGREFFES

Choix du groupe du produit à transfuser

Un patient allogreffé ne doit plus avoir de carte de groupe, mais une carte de conseil transfusionnel car son groupe et les anticorps produits vont évoluer à la faveur de la greffe, de son éventuel rejet et des phases de transition. Il est impératif de « détruire » ses précédentes cartes !

Quand donneur et receveur sont de même groupe, les transfusions sont isogroupes.

Quand donneur et receveur ne sont pas de même groupe, on parle soit d'incompatibilité ABO « majeure » (entre les hématies du donneur et hémolysine du receveur ; par exemple, donneur A, receveur O), soit d'incompatibilité ABO « mineure » (hémolysine du donneur et hématies du receveur ; par exemple, donneur O, receveur A).

Dans tous les cas, les groupes sanguins des produits à transfuser doivent :

— respecter les anticorps présents dans le plasma du receveur en ce qui concerne la transfusion de globules rouges ;

— respecter les antigènes présents sur les globules rouges du receveur en ce qui concerne les transfusions de plaquettes ou de plasma. En cas de non-respect, les anticorps présents dans le plasma des produits transfusés peuvent être responsables d'une hémolyse des globules rouges du receveur. **Le plus souvent, on transfuse en culots globulaires O**.

Enfin, il faut savoir que, dans les cas d'incompatibilité majeure, il peut survenir une érythroblastopénie liée aux anticorps du receveur, nécessitant un support transfusionnel au-delà des délais habituels. Il a été également observé des cas d'hémolyse aiguë dans des situations d'incompatibilité mineure.

Une hémolyse immunologique immédiate peut être liée aux hémolysines du receveur vis-à-vis des globules rouges présent chez le donneur (incompatibilité ABO dite majeure). Elles sont en principe efficacement prévenues par les processus de désérythrocytation ex vivo des greffons médullaire et le contrôle ultime.

Une hémolyse immunologique retardée parfois sévère est plus volontiers liée à des anticorps produits par les cellules provenant du donneur vis-à-vis des hématies autologues résiduelles du receveur (incompatibilité ABO dite mineure). Elle s'observe généralement entre 1 et 2 semaines après la greffe et concerne avant tout le groupe ABO, mais a aussi été rapportée avec d'autres systèmes (Rh, Kell, Duffy, Kidd). Cette complication plutôt rare concerne essentiellement les greffons de CSP allogéniques car ils sont plus riches en lymphocytes que les greffons médullaires. Les greffes à conditionnement atténué, ne neutralisant pas immédiatement la production d'hématies autologues, sont également des situations à risque. Il faut évoquer ce tableau, si au lieu d'observer une hémolyse précoce décroissante, est constatée quelques jours après la greffe une accentuation susceptible de se poursuivre jusqu'à temps que toutes les hématies autologues existantes ou encore produites soient détruites.

Efficacité transfusionnelle

Outre les causes classiques d'inefficacité des transfusions plaquettaires, il faut ajouter la maladie veino-occlusive et la GVH. Dans ces cas, l'attitude transfusionnelle est la même que pour les autres causes d'inefficacité transfusionnelle (*voir ci-dessus*).

ACCIDENTS DE LA TRANSFUSION

ACCIDENTS IMMUNOLOGIQUES

Hémolyse aiguë par incompatibilité érythrocytaire ABO

L'incompatibilité érythrocytaire (hématies transfusée-anticorps naturels du receveur) est responsable d'une hémolyse intravasculaire. Elle est de gravité variable, allant d'une simple inefficacité transfusionnelle jusqu'à un état de choc aigu.

Clinique. L'hémolyse aiguë se manifeste par la survenue brutale d'une hyperthermie associée ou non à des frissons, des douleurs lombaires, des céphalées, une oppression thoracique, un malaise. Puis surviennent des signes de choc, avec une chute tensionnelle, une tachycardie, un collapsus. L'évolution peut se compliquer d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) pouvant aboutir à une insuffisance rénale oligo-anurique.

Conduite à tenir. Au moindre de ces signes, la transfusion doit être immédiatement interrompue, avec conservation de la voie veineuse et l'état de choc pris en charge (oxygène, remplissage, amines vasopressines…). L'identité du malade, son groupe et celui des concentrés de globules rouges (CGR) doivent être vérifiés.

Le diagnostic d'hémolyse associe une teinte rosée du plasma, une hémoglobinémie, une hémoglobinurie, une élévation différée de la bilirubine et des LDH, et une chute de l'haptoglobine.

Au laboratoire, une vérification du groupe du patient et des reliquats des culots, un test de Coombs direct, une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI), une épreuve de compatibilité, une élution, un bilan de coagulation sont réalisés. Ces examens sont à répéter quelques jours après car les anticorps peuvent être initialement adsorbés sur les hématies hémolysées.

Enquête. Une enquête doit être menée afin de déterminer l'origine de l'accident transfusionnel : erreur d'étiquetage d'un tube, homonymie, contrôle ultime mal conduit…

Hémolyse retardée

Le conflit antigène-anticorps conduit à une séquestration splénique des hématies transfusées avec hémolyse intratissulaire. L'hémolyse est le plus souvent liée à une agglutinine irrégulière passée inaperçue.

Elle se traduit le plus souvent par un ictère retardé (≥ J5), une inefficacité de la transfusion. Il existe une hyperbilirubinémie non conjuguée, le taux de LDH est élevé et l'haptoglobine est effondrée.

Un test de Coombs direct, une élution, une RAI, un test de compatibilité doivent être réalisés ; la RAI doit être répétée plusieurs jours après car les réactions initiales peuvent être faussement négatives si toutes les agglutinines ont été adsorbées sur les hématies transfusées.

Lorsqu'une agglutinine irrégulière a été identifiée (anti-E, anti-K…), le phénotype érythrocytaire du patient doit être vérifié afin de s'assurer qu'il possède bien l'antigène cible.

Syndrome frisson-hyperthermie dit « bénin »

Ce syndrome est fréquent. Il est caractérisé par la survenue d'une fièvre et de frissons pendant et/ou au décours de la transfusion (2 heures) sans état de choc, associés ou non à des réactions allergiques.

Les différentes étiologies recherchées sont les anticorps anti-HLA, anti-leucoplaquettaires, anti-érythrocytes ; interleukines libérées par les granuleux et les plaquettes (IL1, IL6).

Les anticorps anti-HLA et anti-plaquettaires sont acquis après transfusion, grossesse, ou greffe d'organes et peuvent susciter de mauvais rendement transfusionnel en plaquettes.

La prévention repose sur le dépistage des anticorps anti-HLA et plaquettaires, la prescription d'antihistaminiques, voire de corticoïdes en cas d'intolérance, la sélection de produits compatibilisés avec le sérum du patient, et la sélection de donneurs compatibles concernant les allo-immunisations HLA.

Manifestations allergiques

Les réactions allergiques sont fréquentes, d'intensité variable, allant de la simple réaction urticarienne (urticaire, érythème, prurit) au choc anaphylactique que doit faire craindre la constatation d'une hypotension.

Elles peuvent être dues à des anticorps anti-IgA développés chez les patients ayant un déficit congénital en IgA (rare). Les résidus plasmatiques des produits sanguins labiles cellulaires transfusés apportent des IgA pouvant être à l'origine de manifestations allergiques graves (choc anaphylactique).

Les manifestations allergiques peuvent être prévenues par la prescription de produits déplasmatisés chez les patients à risque, associée à l'administration d'anti-histaminiques et de corticoïdes.

Le cas à part des patients hémophiles ayant développé un anti-VIII sont à signaler.

Purpura post-transfusionnel aigu

Le purpura post-transfusionnel est une complication rare qui se manifeste par une hémorragie avec thrombopénie grave survenant entre 8 et 15 jours après la transfusion.

Son mécanisme est mal élucidé, entraînant une destruction à la fois des plaquettes autologues !

Il est souvent associé à un phénotype plaquettaire particulier : patient HPA-1A négatif (environ 1 p. 100 de la population) avec un terrain HLA à risque, recevant des plaquettes HPA-1A positif.

Le traitement repose sur la transfusion de plaquettes HPA compatibles et les échanges plasmatiques.

Réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle

Elle est rarissime, gravissime et caractérisée par des atteintes cutanée, hépatique et digestive. La prévention se fait par irradiation des PLS.

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Cet accident immunologique grave se caractérise par un œdème lésionnel pulmonaire associé à la présence de cytokines ± anti-polynucléaire neutrophile du donneur fixés sur les granuleux du receveur. Il s'observe plutôt après transfusion de plaquettes ou de plasma.

ACCIDENTS NON IMMUNOLOGIQUES

Accidents volémiques

Ils représentent les plus fréquents des accidents transfusionnels. L'hypervolémie est liée à la transfusion rapide et/ou massive de produits sanguins surtout chez un patient insuffisant cardiaque.

Clinique. Les signes cliniques associent des céphalées, une oppression thoracique, une dyspnée, un œdème pulmonaire.

Traitement. En cas d'accident volémique il faut procéder à l'arrêt de la transfusion, installer le patient en position assise et le traiter par diurétiques. Une surveillance étroite du patient doit être mise en place.

L'attitude doit être préventive chez les patients exposés (insuffisants cardiaques, respiratoires). La transfusion doit être lente en répartissant la quantité et en s'aidant au besoin de diurétiques.

Complications métaboliques

Surcharges citratées. Elles ne se voient qu'au cours de transfusions massives liées aux solutions anticoagulantes contenues dans les produits sanguins labiles. Elles se manifestent par des paresthésies péribuccales, des tremblements, des crises tétaniques, des modifications de l'électrocardiogramme. Le traitement consiste en des injections lentes de gluconate de calcium par voie intraveineuse. La prévention est assurée par l'injection systématique de calcium lors des échanges érythrocytaires ou plasmatiques.

Hémochromatose. Il s'agit d'une complication observée chez les patients polytransfusés chroniques en concentrés globulaires par accumulation de fer dans les tissus (un litre de sang apporte 0,5 g de fer). Elle peut être associée à une cirrhose, une insuffisance cardiaque, des endocrinopathies. Le taux de ferritine plasmatique est très élevé et est associé à une élévation du coefficient de saturation de la transferrine. Elle est prévenue et traitée par l'utilisation de chélateurs du fer au long cours (*voir* p. 400).

Accidents infectieux

Ils sont aujourd'hui dominés par les accidents bactériens.

Choc septique ou endotoxinique (gravissime). Il est le plus souvent lié à une contamination bactérienne lors du don du sang ou une mauvaise conservation. Les bactéries incriminées sont le plus souvent Gram négatif. Les signes cliniques apparaissent au cours de la transfusion et associent des signes cutanés (cyanose), digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements), hémorragiques, un état de choc. Le diagnostic repose sur les hémocultures, les cultures du(des) produit(s) sanguin(s) incriminé(s). Le traitement consiste en l'arrêt immédiat de la transfusion, la prise en charge du choc (remplissage), l'antibiothérapie. Le centre de transfusion doit être alerté afin de prendre les mesures conservatoires adéquates concernant d'autres poches potentiellement infectées. Le respect des règles d'asepsie au moment du prélèvement et le respect des règles de conservation des

produits sanguins sont des mesures essentielles à la prévention des contaminations bactériennes.

Autres accidents infectieux. Les autres accidents infectieux sont :

— d'autres maladies bactériennes comme la syphilis et la brucellose (rarissime) ;

— les maladies parasitaires (paludisme, maladie de Chagas) ;

— les maladies virales, devenues extrêmement rares. Le risque résiduel estimé en France est de 1/640 000 pour le VHB, 1/10 000 000 pour le VHC, 1/3 500 000 pour le VIH et proche de 0 pour le HTLV-I. Les solvants-détergents utilisés pour la décontamination virale du plasma et des produits stables garantissent une protection efficace à l'encontre des virus enveloppés (VIH, VHC, VHB), mais sont inactifs sur les virus nus (parvovirus B19, VHA).

Le cas à part de l'infection par le parvovirus B19 potentiellement grave chez l'immunodéprimé.

Tout incident transfusionnel doit être rapporté aux médecins chargés de l'hémovigilance en vue de la rédaction d'une **FEIR** (**F**iche **É**vénement **I**ndésirable **R**eceveur). Un double système d'hémovigilance a été mis en place en France avec un correspondant appartenant à l'établissement de soins et un autre à l'Établissement français du sang. Chaque événement indésirable, quel qu'il soit, fait l'objet d'une **FEIR** qui est adressée à l'Agence régionale de santé.

POUR EN SAVOIR PLUS

LEFRÈRE JJ, SCHVED JF. Transfusion en hématologie. Paris, John Libbey Eurotext, 2010, 591 pages.

Chapitre 15

Prise en charge des hémoglobinopathies constitutionnelles

J.-A. Ribeil

Les principales anomalies de l'hémoglobine donnant lieu à des manifestations cliniques sont les syndromes drépanocytaires majeurs et les syndromes thalassémiques.

SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS

Les patients atteints de drépanocytose sont principalement originaires d'Afrique sub-saharienne, des Antilles, d'Afrique du Nord et du continent américain. La drépanocytose, en France, est passée en peu de temps du statut de maladie rare à celui d'une maladie fréquente, en particulier en Île-de-France et dans la région Alpes-Côte d'Azur.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA PRISE EN CHARGE

La prise en charge débute par la détermination du génotype du syndrome drépanocytaire majeur : homozygotie SS, hétérozygotie composite SC ou S-β-thalassémie, pour les trois syndromes les plus fréquemment rencontrés. La forme la plus sévère est l'homozygotie SS alors que les formes SC et S-β-thalassémie sont d'expression différente (anémie

modeste voire absente, espérance de vie plus longue, rétinopathie et ostéonécrose plus fréquentes). Cependant, pour un génotype donné, il existe de grandes variations interindividuelles dans l'expression clinique.

Les principales caractéristiques de la drépanocytose sont :

— une maladie chronique ;

— des complications bruyantes, mais aussi des complications, qui ne sont mises en évidence que si on les dépiste ;

— une expression clinique variable selon les patients mais aussi dans le temps pour un même malade.

Il faut donc instituer un suivi régulier et personnalisé évolutif.

La prise en charge d'un adulte drépanocytaire repose sur six axes :

— le traitement rapide et efficace de la douleur aiguë lors des crises vaso-occlusives osseuses ;

— le diagnostic et le traitement rapides des complications aiguës (syndrome thoracique aigu, priapisme, infection, accident vasculaire cérébral). Il faut s'assurer que le patient a les coordonnées des personnes ou services à joindre en cas de complication ;

— la prévention, le dépistage et le traitement des complications chroniques ;

— la discussion d'un traitement de fond ;

— l'accompagnement psychologique et social ;

— l'information et l'éducation des patients avec, en particulier, le conseil génétique.

Prise en charge systématique

La prise en charge d'un patient drépanocytaire nécessite des consultations au moins tous les 3 à 6 mois environ pour vérifier (tableau 15-I) :

— la fréquence et la nature des crises vaso-occlusives ;

— l'examen clinique, dentaire et ORL… ;

— le calendrier vaccinal (*voir ci-dessous*) ;

— la bonne connaissance de la conduite à tenir en cas de douleur ou de fièvre (*voir ci-dessous*).

Examens à réaliser chez les patients drépanocytaires

Examens diagnostiques de référence initiaux

• Le diagnostic repose sur l'étude de l'hémoglobine selon les recommandations de la Société française de biologie clinique (SFBC) et à distance (de plus de 3 mois) d'une transfusion.

Elle comprend après contrôle de l'hémogramme et du bilan martial :

— une isoélectrofocalisation qui sépare les hémoglobines de migration identique en électrophorèse ;

Tableau 15-I **Informations spécifiques devant apparaître dans le dossier du patient drépanocytaire adulte.**

• Type de syndrome drépanocytaire majeur (SS, SC, Sβ…)
• Caractéristique des crises vaso-occlusives : – fréquence – durée – traitement usuel au domicile – traitement usuel à l'hôpital – nombre et durée des hospitalisations
• Événements sévères survenus (syndrome thoracique aigu, accident vasculaire cérébral, passage en réanimation…)
• Atteintes organiques survenues (ophtalmologique, rénale…)
• Groupe sanguin, phénotype érythrocytaire étendu, recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) ; historique des transfusions, et notamment les incidents éventuels
• Taux d'hémoglobine de base
• Sérologies virales : virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), VIH, HTLV, érythrovirus B19 (parvovirus B19)

— une électrophorèse en citrate d'Agar à pH acide ;

— un test de solubilité qui met en évidence in vitro la polymérisation de l'hémoglobine S (HbS) ;

▶ — la quantification des différentes fractions de l'hémoglobine par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Cet examen permet de suivre l'efficacité transfusionnelle chez les patients transfusés et de suivre le pourcentage d'hémoglobine fœtale sous traitement par hydroxyurée.

• Une étude génotypique de l'hémoglobine, avec caractérisation des gènes α et β et éventuellement des haplotypes, doit être réalisée.

• Un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) doit être recherché et l'activité pyruvate kinase de référence déterminée.

Examens à faire tous les ans

Un bilan annuel d'évaluation multidisciplinaire est nécessaire pour dépister d'éventuelles complications.

Il comprend :

— un hémogramme complet avec numération des réticulocytes ;

— une recherche d'agglutinines irrégulières, un ionogramme sanguin, un dosage des transaminases, des gamma-GT, des phosphatases alcalines, de la bilirubine, des LDH, une créatininémie ;

— un bilan martial ;

— une recherche de protéinurie sur bandelette urinaire. En cas de positivité, les résultats doivent être rapportés à la créatininurie (rapport

protéinurie/créatininurie) ; en cas de négativité, une microalbuminurie doit être recherchée ;

— une échographie abdominale chez les patients non cholécystectomisés ;

— une consultation stomatologique avec recherche de foyers infectieux dentaires ;

— une consultation ophtalmologique avec fond d'œil ;

— un écho-Doppler transcranien en cas de suivi pédiatrique.

COMPLICATIONS DE LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose est une maladie différente chez l'adulte et chez l'enfant : les complications et les causes de mortalité ne sont pas les mêmes. L'amélioration continue de l'espérance de vie a modifié l'histoire naturelle. Les complications chroniques sont ainsi devenues plus fréquentes, entraînant des conséquences fonctionnelles parfois graves.

Complications aiguës

• *Crise vaso-occlusive osseuse* (tableau 15-II).
• *Syndrome thoracique aigu* (tableau 15-III).
• *Aggravation de l'anémie*. Elle peut être due à une hyperhémolyse, une infection par le parvovirus B19 (rare chez l'adulte, associée à une réticulocytopénie, transfusion indispensable), hypersplénisme et séquestration splénique (très rare chez l'adulte).
• *Complications infectieuses*. Elles sont fréquentes. Toute fièvre (≥ 38,5 °C ou frissons) doit faire envisager un risque d'infection bactérienne par un germe encapsulé (pneumocoque – même chez les sujets ayant été vaccinés –, *Haemophilus*) et salmonelles mineures, favorisée par l'asplénie fonctionnelle. La seule prophylaxie recommandée est la vaccination dirigée contre le pneumocoque.

Tableau 15-II **Critères de gravité chez un patient adulte drépanocytaire en crise vaso-occlusive.**

– Tout signe de gravité respiratoire (*voir* tableau 15-III)
– Tout signe neurologique ou altération de la conscience
– Fièvre élevée (> 39 °C)
– Signes d'intolérance d'une anémie aiguë
– Signes de défaillance hémodynamique
– Défaillance viscérale connue (insuffisance rénale, hypertension artérielle pulmonaire…)
Remarque : la grossesse constitue une situation à risque

Tableau 15-III **Critères de gravité du syndrome thoracique aigu.**

– FR > 30 minutes ou FR < 10 minutes en absence de surdosage morphinique – Respiration superficielle, difficulté à la parole – Troubles de la conscience – Anomalies auscultatoires étendues – Insuffisance cardiaque droite – Hypoxie avec PaO_2 inférieure à 60 mmHg – Atteinte pulmonaire étendue *Remarque* : ne pas se contenter de la saturation en O_2 par oxymétrie de pouls

Deux portes d'entrée à la bactériémie sont particulièrement fréquentes et doivent donc être systématiquement recherchées : les infections urinaires et les infections sur cathéters intraveineux. Les crises vaso-occlusives sont également souvent subfébriles en dehors de contexte infectieux. Une numération sanguine, un dosage de la protéine C-réactive et des hémocultures sont systématiques en cas de crise douloureuse fébrile.

Le traitement de tout sepsis grave doit comporter en urgence une antibiothérapie active sur le pneumocoque et les bacilles à Gram négatif (*voir* p. 638).

• *Accident vasculaire cérébral*. Les adultes présentant un tableau neurologique central aigu doivent en urgence bénéficier d'échanges transfusionnels et d'une imagerie cérébrale par tomodensitométrie avec temps artériel ou IRM avec angio-IRM.

• *Priapisme*. En cas de survenue d'un priapisme prolongé, le pronostic fonctionnel est mis en jeu. Le traitement urgent repose sur des mesures locales (injection intracaverneuse d'étiléfrine, puis drainage) et générales (analogues au traitement de la crise douloureuse), avec discussion de l'indication d'un échange transfusionnel. Les indications de la chirurgie sont limitées.

• *Autres complications aiguës*. D'autres complications aiguës sont moins fréquentes : vertiges, hypoacousie, séquestration splénique, atteinte hépatique…

Complications chroniques

La prévention précoce des complications organiques chroniques présente des analogies avec le suivi des patients diabétiques. La recherche de ces complications doit être systématique la première fois, et répétée par la suite (*voir ci-dessus*).

• *Néphropathie drépanocytaire*. Après 20 ans et 60 ans, il est rapporté une dégradation de la fonction rénale chez respectivement 30 et 80 p. 100 des patients. La présence d'une microalbuminurie précède

la protéinurie, qui représente une indication à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'utilisation de médicaments néphrotoxiques (en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens) et la déshydratation doivent être évitées chez ces patients.

- *Rétinopathie proliférante*. Elle doit être dépistée afin de permettre un traitement préventif par laser.
- *Atteinte pulmonaire*. Seul le dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire semble justifié en raison de sa prévalence élevée et de sa gravité.
- *Atteinte osseuse*. Il est parfois difficile de distinguer une ostéomyélite d'un infarctus osseux. L'ostéomyélite peut être chronique, rarement fébrile, de diagnostic difficile.
- *Ulcères cutanés*. Ils sont souvent invalidants, et récidivants. Le traitement associe des mesures générales et des soins locaux.
- *Lithiase biliaire*. Elle doit systématiquement et périodiquement être recherchée. Le risque de surinfection à salmonelles fait préférer la cholécystectomie à froid, même si la lithiase est asymptomatique.

Situations particulières

- *Grossesse*. Elle augmente la fréquence des crises ; c'est une période à haut risque pour la mère (particulièrement pour les patientes SS) et le fœtus. La mortalité maternelle représente environ 1 p. 100 des grossesses et dépend des modalités de la prise en charge. L'indication des échanges transfusionnels est large dans cette situation.
- *Anesthésie et chirurgie*. Elles s'accompagnent d'un risque de complications per- et post-opératoires, en particulier de syndrome thoracique aigu. Ce risque est plus ou moins élevé selon les antécédents, l'existence d'atteintes viscérales et le type de chirurgie. Les mesures générales doivent être systématiquement appliquées (maintien de la température, de l'oxygénation, de l'hydratation, sédation de la douleur…). L'indication de la transfusion pré-opératoire n'est pas constante.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE

- Supplémentation quotidienne par 5 mg d'acide folique.
- Pas d'indication, sauf cas particulier, pour l'oracilline au long cours chez l'adulte.

• Vaccination antipneumococique efficace (rappel tous les 3 à 5 ans).
• Traitement des douleurs et des crises vaso-occlusives en ambulatoire (*voir ci-dessous*).
• Les seuls traitements de fond de la drépanocytose validés sont les programmes transfusionnels et l'hydroxyurée. L'hydroxyurée entraîne une diminution du nombre des crises vaso-occlusives, des syndromes thoraciques aigus, des hospitalisations, des transfusions et probablement de la mortalité.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE EN CRISE

Lors des consultations systématiques sont prescrits des antalgiques à prendre à domicile en cas de crise douloureuse :

— du paracétamol : 1 g × 3/j ;

— en cas d'échec du paracétamol, l'association paracétamol + codéine : comprimé à 500 mg de paracétamol et 30 mg de codéine (2 cp × 3/j).

Les patients n'arrivent aux urgences le plus souvent que lorsqu'ils ont une **complication vaso-occlusive non soulagée par le traitement antalgique habituel**. La prise en charge thérapeutique comprend le **traitement symptomatique et la lutte contre les facteurs favorisants**.

> La prise en charge d'une crise douloureuse drépanocytaire nécessite une titration initiale, puis l'administration de morphine selon deux modes : soit une pompe PCA, soit par bolus espacés avec ou sans perfusion continue.

Traitement antalgique

Titration initiale (voie IV). La dose de charge est de 0,1 mg/kg de morphine et réinjection de 3 mg toutes les 5 minutes jusqu'à l'obtention d'une analgésie correcte (douleur cotée < 4 sur l'échelle visuelle analogique, EVA).

Prescription pour une pompe PCA (*Patient Autocontrolled Analgesia*). Les paramètres à définir sont la concentration (1 mg/ml), la posologie du bolus (1 à 2 mg), la période réfractaire (7 à 15 minutes), la dose maximale sur 4 heures (10 à 24 mg), pas de dose continue. La prescription de dose continue ne doit se faire que si le patient est très difficilement soulagé et ne pas dépasser 1 mg/heure. Une valve antireflux est recommandée. Il faut procéder à la surveillance habituelle des traitements morphiniques.

Antalgiques à associer pour diminuer les doses de morphiniques :
• paracétamol ;
• dès l'espacement des bolus :
— Efferalgan codéine® ou Topalgic® (contre-indiqué si antécédent de comitialité),
— Acupan®,
— ne pas associer Acupan® et Topalgic® (risque comitial) ;
• anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les crises morphino-requérantes, et sont contre-indiqués en cas de suspicion d'infection ou de grossesse. Cependant, certains patients répondent bien à ce traitement.

Aucune prescription de morphinique à domicile lors de la sortie d'hospitalisation.

Traitements adjuvants

• Hydratation : par voie veineuse jusqu'à la fin de la crise. Sérum physiologique 1 litre, puis G5 % avec NaCl et KCl en fonction du ionogramme sanguin sans dépasser les 2 l/j par voie IV. Changement de cathlon tous les 3 jours. Risque de surcharge volémique.
• Alcalinisation : 1/2 litre d'eau de Vichy par jour.
• Apport de folates : si non prescrit de base.
• Anticoagulation préventive : en cas d'alitement permanent.
• Oxygénothérapie : à faible débit (2 l/min) jusqu'à la sortie, même si la saturation transcutanée est normale.
• Kinésithérapie respiratoire : à l'aide de Respiflow® si l'état clinique le permet (indispensable si douleur thoracique).
• Traitement de l'anxiété : Atarax®, 25 à 100 mg/j selon la tolérance.
• Saignée thérapeutique : afin de diminuer l'hyperviscosité chez les patients dont l'hémoglobine est supérieure à 11,5 g/dl.
• Transfusion ou échange transfusionnel : la majorité des crises vaso-occlusives ne requiert pas de transfusion. Tant qu'une anémie est bien tolérée et que la crise s'améliore, il n'y a pas lieu de transfuser.

Indications et modalites transfusionnelles

Il peut s'agir de transfusion simple ou d'échange transfusionnel afin de soit de corriger une anémie mal tolérée, soit de diluer les hématies drépanocytaires.

▶▶ **L'hématocrite post-transfusionnel** est à **maintenir inférieure à 36 p. 100** pour éviter les dangers de l'hyperviscosité sanguine.

Deux modalités thérapeutiques transfusionnelles sont envisageables :

— soit geste transfusionnel ponctuel (transfusion simple ou échange transfusionnel) qui a pour but, de prévenir ou de traiter une complication ;

— soit le programme chronique dans la prévention de futures complications.

Avant la première transfusion, il est recommandé de pratiquer un phénotypage érythrocytaire étendu.

En France, les produits indiqués pour la transfusion des patients drépanocytaires sont des culots de globules rouges, phénotypés ABO, Rhésus et Kell et **compatibilisés**.

Indications inappropriées de la transfusion

- Anémie chronique stable : la plupart des drépanocytaires ont une anémie chronique bien tolérée et la transfusion n'est pas indiquée à l'état basal.
- Crises douloureuses non compliquées.
- Infections sans gravité.
- Petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale prolongée.
- Ostéonécrose aseptique de hanche ou d'épaule.

Indications d'échange transfusionnel ponctuel

- Accident vasculaire cérébral (objectif : HbS < 30 p. 100).
- Syndrome thoracique aigu sévère (*voir* tableau 15-III).
- Crise vaso-occlusive prolongée (> 8 jours).
- Priapisme aigu pris en charge tardivement (plus de 3 heures d'évolution), où l'étiléfrine seule peut ne pas suffire.
- Défaillance multiviscérale.
- Infection sévère intercurrente.
- Toute complication grave intercurrente pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel.
- Réalisation d'une artériographie cérébrale (objectif : HbS < 30 p. 100).
- Préparation transfusionnelle pré-opératoire : le risque de complications post-opératoires, vaso-occlusives ou infectieuses, est élevé chez les patients drépanocytaires. L'indication et les modalités transfusionnelles dépendent du type d'intervention et des antécédents du patient.

Indications d'échanges transfusionnels chroniques

Ils permettent la prévention d'une complication sévère, malgré les risques d'allo-immunisation et de surcharge martiale.

L'objectif est de maintenir un taux d'HbS pré-transfusionnel entre 30 et 50 p. 100 selon les cas. La transfusion sanguine est programmée toutes les 3 à 6 semaines.

Les indications des échanges transfusionnels chroniques sont :

— la prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires cérébraux (objectif : HbS < 30 p. 100) ;

— les récidives répétées et fréquentes de crises douloureuses et/ou syndrome thoracique aigu, et l'échec ou la contre-indication d'un traitement par hydroxyurée ;

— la grossesse : le programme transfusionnel mensuel est débuté habituellement à partir de la 22e semaine d'aménorrhée. L'objectif est de maintenir l'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl, et un taux d'HbS inférieur à 50 p. 100 à l'accouchement. Pour les patientes doubles hétérozygotes SC, l'objectif sera d'atteindre une HbA à 30 p. 100. La ligne de conduite est moins claire chez les patientes peu symptomatiques.

L'efficacité n'a jamais formellement été démontrée pour :

— l'hypertension artérielle pulmonaire confirmée au cathétérisme ;
— l'insuffisance rénale chronique ;
— l'insuffisance cardiaque chronique ;
— l'insuffisance hépatique aiguë sur hépatopathie chronique ;
— l'ulcère de jambe rebelle ;
— le priapisme en cas d'échec de traitement par étiléfrine.

Modalités transfusionnelles chez un patient drépanocytaire adulte

Les volumes sanguins peuvent être échangés par voie manuelle ou à l'aide d'un séparateur de cellules (érythraphérèse).

Échange transfusionnel manuel. L'échange transfusionnel manuel est une procédure simple, pouvant être réalisée en urgence dans tous les services.

Le volume des saignées dépend du taux d'hémoglobine. Le contrôle du taux d'HbS A post-transfusionnels permet d'apprécier l'efficacité de l'échange. Si le taux d'HbS est supérieur ou diminue difficilement après les échanges, il faut vérifier le rendement transfusionnel en répétant les dosages d'HbS, suivre le taux d'HbA et évoquer le diagnostic d'accident transfusionnel retardé (*voir ci-dessous*). En moyenne, l'HbS diminue de 6 à 12 p. 100 par culot érythrocytaire.

En cas d'indication transfusionnelle pour les patients ayant une complication grave et un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl, il est préférable de prévoir trois culots d'emblée. Des tableaux sont disponibles pour déterminer les volumes de saignées et de transfusion en fonction du taux d'hémoglobine.

En situation chronique, il faudra ajuster les volumes des saignées pour diminuer le risque d'hémochromatose. Avant la réalisation de la première saignée, il faudra tenir compte de l'état hémodynamique.

Échange transfusionnel automatisé, l'érythraphérèse. Plus rapides, elles évitent les variations volémiques importantes et n'entraînent pas ou peu de surcharge martiale.

Les séparateurs de cellules nécessitent des voies d'abord de calibre suffisant. Dans la majorité des cas en contexte de crise vaso-occlusive, un cathéter central est nécessaire, sauf si le patient possède déjà une fistule artério-veineuse. Une anticoagulation au citrate est nécessaire pour inhiber les phénomènes de coagulation dans les circuits de circulation extracorporelle. L'érythraphérèse n'est donc possible qu'en dehors de toute contre-indication à l'anticoagulation.

Hémolyse retardée post-transfusionnelle

Elle se manifeste le plus souvent 5 à 15 jours après une transfusion par des douleurs diffuses ou localisées associées à des urines très foncées. ▶ Une nouvelle transfusion aggraverait la situation et ne doit être envisagée qu'en cas d'urgence vitale.

▶ Les patients drépanocytaires ne produisant pas d'HbA, les culots globulaires transfusés sont reflétés par l'HbA. L'électrophorèse est donc l'examen de traçabilité et d'efficacité transfusionnelle.

Les patients doivent être transférés en soins intensifs pour une surveillance rapprochée.

Le médecin référent, l'Établissement français du sang (EFS, afin de prélever les examens nécessaires à la recherche d'une allo-immunisation) et le centre d'hémovigilance (pour avis) doivent être contactés.

Conduite à tenir en cas de fièvre chez un patient drépanocytaire adulte

Signes cliniques de sepsis grave ou choc septique. Deux hémocultures doivent être réalisées à 5 minutes d'intervalle, puis une antibiothérapie par céfotaxime IV ou ceftriaxone IV + gentamicine IV doit être instituée, afin de couvrir les salmonelles mineures, le pneumocoque et le staphylocoque doré sensible à la méticilline. L'antibiothérapie est à réévaluer en fonction des résultats.

Fièvre et anomalies auscultatoires ou radiologiques pulmonaires. En cas de *pneumopathie peu grave*, un traitement par amoxicilline IV (alternative en cas d'allergie : télithromycine) est instauré. En cas de *pneumopathie sévère* (choc, ventilation assistée, passage en réanimation), le traitement est le suivant :

— antigénurie légionelle et sérologies *Chlamydiae* et mycoplasme ;
— association amoxicilline IV + spiramycine IV ;
— relais oral (amoxicilline ± spiramycine, ou télithromycine, d'une durée totale de 7 jours) envisagé depuis au moins 24 heures si fièvre ≤ 38,3 °C, FR < 25/min, TA systolique > 90 mmHg, FC < 100/min, SpO_2 > 92 p. 100.

La prophylaxie secondaire par Oracilline® n'est pas nécessaire chez l'adulte, mais nécessite la vérification du calendrier vaccinal.

Fièvre et suspicion d'infection de cathéter. Le traitement repose sur une association vancomycine IV + gentamicine IV. Une échocardiographie doppler des vaisseaux du cou et cardiaque doit être réalisée avant l'arrêt du traitement. Une surveillance à la recherche d'une localisation ostéo-articulaire septique dans les 6 mois suivant la bactériémie doit être instaurée.

Suspicion d'arthrite septique ou ostéomyélite sans signe de gravité. Deux hémocultures, une ponction articulaire ou des parties molles, voire une biopsie osseuse doivent être réalisées avant tout antibiothérapie. L'antibiothérapie sera guidée par l'examen direct. En l'absence de germe à l'examen direct, il faut associer la céfotaxime IV et la gentamicine IV. Des monoarthrites aseptiques avec présence de polynucléaires neutrophiles sont décrites au cours des crises vaso-occlusives. En cas de négativité des prélèvements bactériologiques (notamment ponction articulaire), un arrêt de l'antibiothérapie peut être envisagé.

Infection urinaire. Un examen cytobactériologique doit être systématiquement réalisé.

Fièvre isolée ou crise vaso-occlusive fébrile sans point d'appel clinique. Après les prélèvements, si la température est supérieure à 38,5 °C, une antibiothérapie par amoxicilline à la posologie de 1 g × 3/j IV doit être instituée (relais oral après 24 heures d'apyrexie). Un arrêt du traitement peut être envisagé à 5 jours en cas d'évolution clinique rapidement favorable et si le bilan microbiologique est négatif. L'association amoxicilline-acide clavulanique ou une céphalosporine de 3e génération ne sont pas recommandées dans cette situation. En cas d'allergie à l'amoxicilline, la céfotaxime ou la ceftriaxone IV avec relais oral par télithromycine en 1 prise peut être prescrite pour une durée totale de traitement de 5 jours.

Soins dentaires. Une antibioprophylaxie identique à celle utilisée en prévention de l'endocardite infectieuse est recommandée en cas de soins endodontiques, soins prothétiques à risque de saignement et tous les actes chirurgicaux.

Vaccinations. À l'issue de l'hospitalisation du patient, il faut penser à vérifier son statut vaccinal vis-à-vis du pneumocoque (vaccin à renouveler tous les 3 à 5 ans), de l'hépatite B et de la grippe (vaccination annuelle).

SYNDROMES THALASSÉMIQUES

Les patients atteints de syndromes thalassémiques sont originaires du Bassin méditerranéen ou d'Asie du Sud-Est. Environ 300 cas de syndromes thalassémiques majeurs ont été recensés en France. La multiplicité des lésions moléculaires en cause explique la diversité des tableaux cliniques et biologiques, et le fait que de nombreux patients thalassémiques majeurs soient en fait des doubles hétérozygotes. Certains patients gardent une production résiduelle d'hémoglobine : on les appelle thalassémiques homozygotes intermédiaires. D'autres ont un défaut de production de l'hémoglobine si profond qu'ils ont absolument besoin de transfusions mensuelles : ce sont les β-thalassémiques homozygotes majeurs (= anémie de Cooley).

Le diagnostic de thalassémie homozygote est évoqué devant la constatation d'une anémie microcytaire hypochrome avec poïkilocytose et érythroblastose. La β-thalassémie homozygote est confirmée par l'électrophorèse de l'hémoglobine : l'HbA est très diminuée (β+ thalassémie) ou absente (β0 thalassémie). L'HbF est majoritaire, l'HbA2 normale ou légèrement augmentée. L'observation clinique et les hémogrammes répétés permettent d'évaluer les besoins transfusionnels et de diagnostiquer si le syndrome thalassémique est majeur ou intermédiaire.

SYNDROMES THALASSÉMIQUES MAJEURS

Les transfusions régulières visent à maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 8,5 à 9,5 g/dl. Ce taux permet une croissance et des activités scolaires ou professionnelles normales ; il évite les déformations squelettiques secondaires à l'hyperplasie érythroïde. La nécessité de transfuser plus de 200 ml/kg/an pour maintenir un taux moyen d'hémoglobine au-dessus de 8,5 g/dl doit faire évoquer un hypersplénisme, qui peut conduire à une splénectomie.

SYNDROMES THALASSÉMIQUES INTERMÉDIAIRES

Le rythme transfusionnel dépend du niveau d'hémoglobine et de la tolérance clinique. Une transfusion peut être décidée de façon urgente lors d'une aggravation de l'anémie chronique, liée à une infection, une érythroblastopénie, une grossesse. Une aggravation progressive

nécessitant des transfusions répétées peut traduire un hypersplénisme. Un programme de transfusion tous les 2 à 3 mois peut être indiqué en cas de fatigabilité, retentissement scolaire ou professionnel, retard pubertaire… ou en cas de retentissement sévère de l'hyperplasie médullaire : fractures, dysmorphie faciale.

COMPLICATION COMMUNE AUX SYNDROMES THALASSÉMIQUES ET DRÉPANOCYTAIRES : LA SURCHARGE EN FER

La surcharge en fer est une **complication inéluctable des transfusions sanguines répétées**. Un litre de concentré érythrocytaire apporte 750 mg de fer ; un an de transfusions mensuelles apporte à un patient thalassémique de 50 kg 6 à 7 g de fer, soit 2 fois son capital martial initial. Le niveau de la surcharge est évalué par la mesure de la ferritinémie et par la quantification hépatique et cardiaque par IRM en séquence T2*. La biopsie hépatique a peu d'intérêt et n'est pas sans risque. Elle se discute pour éliminer un diagnostic différentiel, évaluer, dans le cas des hépatopathies chroniques, les autres étiologies (hépatites C et B par exemple) et objectiver une fibrose. Le FibroTest® ne peut être utilisé chez ces patients (ininterprétable à cause de l'hémolyse). Le FibroScan® n'a pas été évalué dans cette population.

Un **traitement chélateur du fer** (*voir* p. 398-401) est recommandé pour des patients ayant de multiples transfusions (plus de 20 culots reçus ou programme transfusionnel se poursuivant), une ferritinémie supérieure à 1 000 µg/l et une IRM en faveur d'une surcharge notable (> 150 µmol/g de foie). Une mesure de T2* inférieure à 20 ms traduit une surcharge myocardique en fer. Lorsque le T2* est inférieur à 8-10 ms, il existe un risque de complication cardiaque et de décès.

Il faut réaliser un audiogramme et un bilan ophtalmologique avant le début du traitement chélateur. La surveillance de la tolérance sera adaptée au produit utilisé. L'efficacité du traitement pourra être jugée sur une ferritinémie tous les 3 mois, l'IRM tous les 6 mois en cas de surcharge sévère ou tous les ans en cas de surcharge modérée, et la surveillance des lésions organiques éventuelles (cœur, insuffisances endocriniennes…).

POUR EN SAVOIR PLUS

Adams R, Ataga KI, Ballard H et al. The management of sickle cell disease. Fourth Edition. National Institute of Health. 2002. NIH Publication No. 02.2117. 188 pages. www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf

Bennett L, Chapman C, Davis B et al. Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK. 2008. Sickle Cell Society 2008. 112 pages. www.sicklecellsociety.org/pdf/CareBook.pdf

Lionnet F, Arlet JB, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil JA, Stankovic K ; Groupe de recommandations et d'étude de la drépanocytose de l'adulte (GREDA). Guidelines for management of adult sickle cell disease. Rev Med Interne, 2009 ; *30* : S162-S223.

Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med, 2005 ; *353* : 1135-1146.

Yardumian A, Telfer P, Constantinou G et al. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK. 2008. United Kingdom Thalassaemia Society 2008. 116 pages. www.ukts.org/pdfs/awareness/standards/ukts-standards-2008.pdf

Chapitre 16

Prise en charge des anomalies de l'hémostase

MALADIES HÉMORRAGIQUES

C. Rothschild

RAPPEL

L'hémophilie et la maladie de Willebrand sont les plus fréquentes des maladies hémorragiques.

L'hémophilie touche 1/5 000 des naissances mâles. L'hémophilie A (déficit en facteur VIII) est plus fréquente (85 p. 100) que l'hémophilie B (déficit en facteur IX). Il existe trois formes selon la sévérité du déficit : forme sévère (< 1 p. 100), forme modérée (1 < F < 5 p. 100) et forme atténuée (F > 5 p. 100). Les hémorragies caractéristiques sont les hémarthroses et les hématomes. Les plaies de la bouche sont souvent révélatrices du déficit sévère chez le jeune enfant. Les conductrices d'hémophilie A ou B peuvent avoir aussi un déficit et être donc exposées à un risque hémorragique surtout en situation chirurgicale.

La fréquence de la maladie de Willebrand est d'environ 1 p. 100. Il s'agit le plus souvent d'un déficit modéré quantitatif (type 1). Les hémorragies sont essentiellement cutanéomuqueuses. La découverte du déficit se fait fréquemment lors d'un bilan pré-opératoire. Les hémarthroses ne s'observent que dans la forme sévère (type 3) dues au déficit conjoint en facteur VIII. La caractérisation de la maladie de Willebrand en type 1, type 2 (anomalie qualitative) ou type 3 est

fondamentale car sur elle repose le type du traitement : desmopressine ou concentrés de facteur Willebrand.

Les autres déficits constitutionnels de la coagulation sont beaucoup plus rares, surtout les formes sévères. Tous les déficits en facteur de coagulation peuvent se voir et être responsables d'hémorragies (excepté le déficit en facteur XII le plus souvent asymptomatique ou rarement responsable de thrombose). Les signes hémorragiques peuvent être voisins de ceux de l'hémophilie en cas de déficit sévère. Le plus souvent, la découverte des formes modérées se fait lors d'un bilan préopératoire ou d'une tendance hémorragique. Dans ces cas, le problème est d'apprécier le risque hémorragique surtout en situation chirurgicale. Il faut alors s'appuyer sur les antécédents personnels et familiaux des sujets atteints. Le déficit sévère en facteur XIII se révèle habituellement par une hémorragie à la chute du cordon. Du fait du risque important d'hémorragie cérébroméningée spontanée, un traitement prophylactique systématique est le plus souvent institué chez ces patients.

Les anomalies plaquettaires constitutionnelles sont dominées par la thrombasthénie de Glanzmann. Il s'agit de la plus fréquente des thrombopathies sévères. Elle peut être responsable d'hémorragies sévères telles que des épistaxis entraînant une anémie aiguë. Très souvent, les patients sont carencés en fer du fait de la répétition des saignements muqueux (ORL, digestifs). Les ménométrorragies sont très fréquentes et souvent graves, imposant un traitement œstroprogestatif dès les premières règles.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Éducation

Dès le diagnostic fait, le patient (ou la famille) doit être informé du déficit et de sa sévérité, des gestes à ne pas faire (intramusculaire, prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) l'exposant à un risque hémorragique supplémentaire. Une carte mentionnant l'anomalie et la conduite thérapeutique à tenir doit être établie, même en cas de déficit modéré.

Dans les déficits sévères, il est important que ces patients soient pris en charge par des équipes spécialisées pour assurer le suivi des complications dues à l'anomalie (arthropathie hémophilique par exemple) et des risques thérapeutiques (inhibiteurs, infection virale).

Traitement non substitutif

Ce type de traitement est fondamental car parfois suffisant pour certaines hémorragies et souvent complémentaire du traitement substitu-

tif. Il intéresse tous les déficits. Il s'agit de l'immobilisation en attelle d'une hémarthrose ou d'un hématome, d'une compression de la narine lors d'épistaxis, de l'utilisation d'antifibrinolytique ou d'hémostatique local.

Traitement par desmopressine

La desmopressine intéresse la majorité des maladies de Willebrand (type 1), l'hémophilie A atténuée et les conductrices d'hémophilie A (taux de facteur VIII ou facteur Willebrand > 15 p. 100). Un test doit être fait au préalable pour s'assurer de l'efficacité du produit (correction partielle ou totale du déficit en Facteur VIII et/ou facteur Willebrand). La desmopressine évite ainsi le traitement substitutif. Elle peut être répétée toutes les 12 heures en vérifiant par des tests d'hémostase l'absence de phénomène d'échappement. Le traitement consiste en une perfusion intraveineuse de 0,3 µg/kg de desmopressine (Minirin®) diluée dans 20 ml de sérum physiologique à passer en 30 minutes. Une forme de spray nasal est commercialisée, l'Octim®, 150 fois plus dosée que le Minirin® Spray utilisé dans le diabète insipide et l'énurésie. Les doses standard sont de deux pulvérisations nasales si le poids est supérieur à 50 kg et seulement une en cas de poids inférieur à 50 kg. La restriction hydrique doit être respectée dans les deux formes d'utilisation. Il est contre-indiqué chez le sujet âgé, hypertendu, insuffisant coronarien, le variant 2 B de la maladie de Willebrand et en cas de grossesse.

Traitement substitutif

Il fait appel à des concentrés du facteur déficitaire (tableau 16-I).

Il est primordial dans les déficits sévères. Dans l'hémophilie A sévère ou modérée, la dose moyenne est de 20 à 30 UI/kg de facteur VIII. Dans l'hémophilie B, la dose est de 30 à 40 UI/kg. Ces doses peuvent être répétées toutes les 12 heures en fonction de l'intensité de l'hémorragie.

Dans la maladie de Willebrand, quand la desmopressine ne peut être utilisée, deux types de concentrés sont possibles : le Wilfactin® et le Wilstart®. Le Wilfactin® (LFB), contenant essentiellement du facteur Willebrand, corrige immédiatement le déficit en facteur Willebrand, mais non en facteur VIII. Ce produit ne peut être utilisé en urgence chez les patients atteints de maladie de Willebrand dont le déficit en facteur VIII est inférieur à 40 p. 100. Seul le Wilstart® (LFB), contenant du facteur Willebrand, mais aussi du facteur VIII en proportion suffisante, peut corriger conjointement le double déficit en

Tableau 16-I **Traitement substitutif des déficits en facteur de coagulation.**

Type de déficit	Produit d'administration	Dose moyenne	Taux plasmatique de sécurité*	Rythme
Déficit en facteur VIII	• Origine plasmatique : – Factane® • Origine recombinante : – Advate® – Kogenate®/Helixate®(1) – Refacto®	20-30 UI/kg	40-50 p. 100	8-24 heures
Déficit en facteur IX	• Origine plasmatique : – Bêtafact® – Mononine® • Origine recombinante : – Benefix®	30-40 UI/kg	30-40 p. 100	12-24 heures
Hémophiles avec inhibiteur	Feiba® NovoSeven®	60-80 UI/kg 90-120 µg/kg	Pas de contrôle	12-24 heures 2-4 heures
Fibrinogènes	Clottafact®	0,5 g/10 kg	0,5-1 g/l	2-3 jours
Déficit en facteur II	Kaskadil®/PPSB	20 UI/kg	20-40 p. 100	2-3 jours
Déficit en facteur X	Kaskadil®	20 UI/kg	20-30 p. 100	24 heures

Tableau 16-I (*suite*)

Type de déficit	**Produit d'administration**	**Dose moyenne**	**Taux plasmatique de sécurité***	**Rythme**
Déficit en facteur VII	• Origine plasmatique : – FVII LFB® • Recombinant : – NovoSeven®	20 UI/kg 30 μg/kg	20-30 p. 100	8 heures 2-4 heures
Déficit en facteur V	Plasma	20 ml/kg	20-30 p. 100	2 jours
Déficit en facteur XI	Hemoleven® Plasma	20 UI/kg 20 ml/kg	30-40 p. 100 30-40 p. 100	2-3 jours 2-3 jours
Déficit en facteur XIII	Fibrogammin®	20 UI/kg	10-20 p. 100	3-4 semaines
Facteur Willebrand	Wilfactin® (VWF seul) Wilstart® (VWF + facteur VIII)	30-50 UI/kg	50-60 p. 100	12-24 heures

* En situation chirurgicale. (1) Même produit. VWF : Facteur Willebrand.

cas d'urgence. Les doses sont de 50 UI/kg de facteur Willebrand au besoin répétées toutes les 12 ou 24 heures en fonction de l'importance du déficit en facteur Willebrand, de l'intensité de l'hémorragie ou du type d'intervention chirurgicale.

Pour les autres déficits en facteurs de coagulation, la dose et les rythmes de perfusion sont donnés dans le tableau 16-I. Le traitement prophylactique des déficits en facteur XIII est de 50 UI/kg de facteur XIII toutes les 4 à 5 semaines.

Dans les thrombasthénies de Glanzmann, seules les transfusions de plaquettes sont efficaces, mais la rapidité de l'allo-immunisation plaquettaire, notamment anti-PHA1 (PLA1) dans le type 1 (déficit sévère en glycoprotéine IIb-IIIa), impose de n'utiliser qu'en dernier recours les concentrés unitaires de plaquettes HLA, ABO, Rh identiques (sinon compatibles) déleucocytés. Les concentrés d'érythrocytes, souvent nécessaires dans cette pathologie, doivent être aussi déleucocytés et phénotypés.

Cas particuliers

Traumatisme crânien ou abdominal. Dans un déficit sévère, il ▶▶ impose systématiquement, avant tout examen complémentaire, un traitement substitutif d'urgence, suivi d'une hospitalisation pour surveillance, même en dehors de tout signe clinique.

Chirurgie. Tout acte chirurgical impose une correction du déficit, surtout s'il est sévère, et cela jusqu'à cicatrisation complète. Pour l'hémophilie et la maladie de Willebrand, un taux plasmatique minimal de facteurs VIII/IX ou facteur Willebrand de 70 à 80 p. 100 est nécessaire pendant les trois premiers jours, puis de 50 à 60 p. 100 les jours suivants. Un tel traitement nécessite des examens biologiques réguliers, soulignant l'importance d'une équipe médicochirurgicale et biologique expérimentée. Pour les autres déficits en facteurs de coagulation, les taux minimaux de sécurité sont souvent plus bas (*voir* tableau 16-I).

Avulsion dentaire. L'hémostase locale est très importante : colle biologique ou gouttière. Sont systématiquement associés les antifibrinolytiques type Exacyl® (sauf dans l'hémophilie avec inhibiteur) 15 à 25 mg/kg/j en 3 ou 4 prises quotidiennes pendant 7 à 10 jours et une alimentation semi-liquide froide pendant les premiers jours. Le traitement substitutif est indispensable les premiers jours dans les déficits sévères. L'anesthésie tronculaire est contre-indiquée.

Adénoïdectomie, amygdalectomie. Elles sont caractérisées par l'absence d'hémostase chirurgicale. Elles nécessitent les mêmes précautions que l'avulsion dentaire (antifibrinolytique et alimentation froide) et une vigilance au moment de la chute d'escarre. Le traitement

substitutif est indispensable pendant plusieurs jours (ou desmopressine quand cela est possible).

Gestes d'investigation. Toute ponction (artérielle, lombaire…), biopsie ou endoscopie doit être faite sous traitement hémostatique (concentrés ou desmopressine selon le type et la sévérité du déficit).

Ménométrorragies. Elles sont classiques chez la femme, même dans les déficits modérés. Elles sont contrôlées le plus souvent par la prise d'œstroprogestatifs éventuellement associée à l'acide tranéxamique (Exacyl®) au moment des règles ou par la desmopressine en cas de déficit en facteur Willebrand et thrombopathie modérée ou déficit en facteur VIII (conductrices d'hémophilie A).

Grossesse. L'état de grossesse corrige les déficits en facteur VIII et/ou en facteur Willebrand de la majorité des femmes conductrices d'hémophilie A et des femmes atteintes de maladie de Willebrand (type 1). Cela doit néanmoins être vérifié au troisième trimestre. Des complications hémorragiques sont possibles du 4e au 10e jour (du fait de la baisse du facteur VIII/facteur Willebrand). Le traitement par Minirin® est alors possible.

Dans les types 3 et 2 de maladie de Willebrand et les autres déficits sévères de la coagulation, le traitement substitutif est indispensable pendant 4 à 5 jours lors d'un accouchement par voie basse et pendant 8 à 10 jours pour une césarienne. Dans les déficits sévères en facteur XIII et l'afibrinogénémie, seul un traitement prophylactique systématique permet à ces femmes de mener à terme leur grossesse.

Hémophilie avec inhibiteur. La prise en charge des accidents hémorragiques chez ces patients doit être assurée par des équipes spécialisées. Les produits utilisés sont :

— soit les complexes prothrombiques activés (Feiba®), à la dose de 60 à 80 UI/kg. Ces doses peuvent être répétées au besoin toutes les 8 à 12 heures. Toutefois, dans ce cas, le risque de coagulation intravasculaire disséminée impose une surveillance biologique étroite et une hospitalisation systématique ;

— soit le Novoseven®, facteur VIIa recombinant, ayant l'avantage de ne pas relancer l'anticorps, mais dont la demi-vie très brève (4 heures) impose des injections répétées de 2 à 4 heures d'intervalle.

Hématuries. Elles peuvent être fréquentes et spontanées chez l'hémophile sévère. Elles nécessitent tout d'abord repos et hyperdiurèse pendant 48 heures avant de faire appel au traitement substitutif (alors utilisé à mi-dose du fait du risque de colique néphrétique).

Épistaxis. Il impose, en premier, un geste local : compression de 10 minutes de la narine, sinon utilisation de mèche résorbable type Surgicel® ou Coalgan®. En cas de persistance de l'hémorragie, un examen ORL est indispensable (tamponnement postérieur, cautérisation). Ce n'est qu'en cas d'échec que le traitement substitutif est utilisé.

ANOMALIES RESPONSABLES DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

C. Rothschild et D. Lasne

RAPPEL

Des anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase peuvent être responsables de thromboses veineuses ou artérielles, parfois spontanées, mais le plus souvent survenant dans des situations à risque tels l'alitement, la chirurgie, la grossesse et le post-partum. Ces anomalies comprennent les déficits en inhibiteurs plasmatiques (antithrombine, protéine C, protéine S), le polymorphisme Leiden du gène du facteur V associé à une résistance à la protéine C activée, le polymorphisme 20210G>A du gène de la prothrombine, les anticorps antiphospholipides (*voir* p. 151-154).

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

Des recommandations de bonnes pratiques pour la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ont été publiées récemment sous l'égide de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Traitement curatif

Le traitement curatif classique d'une thrombose veineuse profonde, quelle qu'en soit l'origine repose sur l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), du fondaparinux ou des héparines non fractionnées (HNF) avec relais par les antivitamines K (AVK). La compression élastique par port de chaussettes ou de bas de contention est recommandée dès que possible après diagnostic d'une thrombose veineuse profonde. Dans le cas du déficit en antithrombine, une résistance relative à l'héparine peut être observée. Toutefois, l'augmentation des doses permet le plus souvent d'obtenir une hypocoagulation satisfaisante. La durée du traitement par les AVK est discutée pour

chaque patient en fonction de l'existence ou non d'une thombophilie biologique, et surtout d'antécédents thrombotiques personnels et familiaux qui sont déterminants dans l'évaluation du risque de récidive.

Des traitements spécifiques existent pour le déficit en antithrombine (antithrombine humaine, Aclotine®) dans les situations à risque thrombotique élevé et pour le déficit en protéine C (protéine C humaine, Protexel®) en cas de déficit sévère.

Traitement préventif

Un traitement prophylactique par HBPM (enoxaparine ou daltéparine), fondaparinux ou HNF est recommandé pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en cas d'affections médicales aiguës. Pour les patients ayant une thrombophilie biologique sans antécédents de thrombose, il est admis de ne pas faire de traitement préventif systématique. Cependant, toute situation à risque impose une prophylaxie, le plus souvent par HBPM. Chez les patientes ayant un déficit en inhibiteur de la coagulation, les œstroprogestatifs sont contre-indiqués. Il existe des recommandations pour la prévention des risques thombotiques maternels au cours de la grossesse et en post-partum.

De nouveaux anticoagulants actifs par voie orale – à activité antithrombine comme le dabigastran (Pradaxa®) ou anti-Xa comme le rivaroxaban (Xarelto®) – ont obtenu une AMM pour la prévention des événements thromboemboliques chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chrirugicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale). D'autres indications devraient apparaître rapidement. Les complications de ces traitements sont nettement inférieures à celles des anticoagulants classiques.

Surveillance des traitements anticoagulants (tableau 16-II)

Héparine non fractionnée

En raison d'une variabilité de sensibilité individuelle, l'effet anticoagulant de l'HNF doit être surveillé soit par le temps de céphaline activée (TCA), soit par l'activité anti-facteur Xa. À dose curative, l'activité anti-Xa doit être comprise entre 0,3 et 0,7 U/ml. L'allongement correspondant du TCA dépend de la sensibilité des réactifs utilisés et doit donc être déterminé par le laboratoire. Si l'administration de l'HNF se fait par voie sous-cutanée, le prélèvement pour la surveillance de l'activité doit être effectué 4 heures après l'injection. En raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine, une surveillance systématique de la numération plaquettaire est recommandée avant de débuter le traitement et deux fois par semaine pendant 21 jours.

Tableau 16-II **Médicaments anticoagulants : indications, posologie, surveillance biologique (d'après Hismetti et al.).**

DCI (spécialités)	Indications	Posologie	Surveillance biologique systématique
Antivitamines K			
– Warfarine (Coumadine®) – Fluidione (Previscan®) – Acénocoumarol (Sintrom®, Minisintrom®)	Traitement des TVP et EP Prévention des récidives en relais de l'héparine	Individuelle, à adapter en fonction de l'INR	INR
Héparine			
– Héparine calcique (Calciparine®)	Prévention des ETEV chez les patients alités présentant une affection médicale aiguë	5 000 UI toutes les 12 heures par voie sous-cutanée	
	Traitement curatif des TVP et EP à la phase aiguë	500 UI/kg/24 h répartie en 2 à 3 injections par jour en fonction du volume à injecter Ajustement en fonction des résultats du contrôle biologique	TCA ou anti-Xa
– Héparine sodique	Traitement curatif des TVP et EP à la phase aiguë	20 UI/kg/h par voie intraveineuse Ajustement en fonction des résultats du contrôle biologique	

Tableau 16-II (*suite*)

DCI (spécialités)	Indications	Posologie	Surveillance biologique systématique
Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)			
– Énoxaparine (Lovenox®)	Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë	4 000 UI en 1 injection sous-cutanée par jour	Non ou activité anti-Xa si risque d'accumulation,
	Traitement curatif des TVP avec ou sans EP sans signe de gravité clinique	100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures (2 injections sous-cutanées par jour)	
	Cancérologie : relais du traitement initial des TVP proximales et EP	150 UI/kg en 1 injection sous-cutanée par jour	
– Daltéparine (Fragmine®)	Traitement prophylactique des TVP chez les patients alités pour une affection médicale aiguë	5 000 UI en 1 injection sous-cutanée par jour	
	Traitement curatif des TVP	100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures (2 injections sous-cutanées par jour)	
	Cancérologie : relais du traitement initial des TVP proximales et EP	200 UI/kg en 1 injection sous-cutanée par jour pendant 1 mois, puis 150 UI/kg une fois par jour	

Tableau 16-II (*suite*)

DCI (spécialités)	Indications	Posologie	Surveillance biologique systématique
Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)			
– Tinzaparine (Innohep®)	Traitement curatif des TVP avec ou sans EP sans signe de gravité clinique	175 UI anti-Xa/kg en 1 injection sous-cutanée par jour	Non ou activité anti-Xa si risque d'accumulation,
	Cancérologie : relais du traitement initial des TVP proximales et EP		
– Nadroparine (Fraxiaparine®, Fraxodi®)	Traitement curatif des TVP	Fraxiparine® : 85 UI anti-Xa/kg toutes les 12 heures (2 injections sous-cutanées par jour) Fraxodi® : 171 UI anti-Xa/kg en 1 injection par jour	
Autres médicaments			
– Fondaparinux (Arixtra®)	Traitement prophylactique des TVP chez les patients à haut risque d'ETV alités pour une affection médicale aiguë	2,5 mg/j en 1 injection sous-cutanée	Non
	Traitement curatif des TVP et EP à la phase aiguë	7,5 mg/j en 1 injection sous-cutanée	
– Dabigatran (Pradaxa®)	Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou	220 mg/j en 1 prise per os	

Tableau 16-II (*suite*)

DCI (spécialités)	Indications	Posologie	Surveillance biologique systématique
Autres médicaments			
– Rivaroxaban (Xarelto®)	Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou	10 mg/j en une prise per os	Non
– Danaproide (Orgaran®)	Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie oncologique et orthopédique	750 UI anti-Xa/j en deux injections sous-cutanées pendant 7 à 10 jours	Non
	Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints ou ayant des antécédents de thrombopénie induite par héparine	Par voie sous-cutanée ou par intraveineuse. Posologies variables suivant les situations (*voir* les RCP)	Anti-Xa
	Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints ou ayant des antécédents de thrombopénie induite par héparine		
– Lépirudine (Refludan®)	Traitement curatif des thromboses chez les patients adultes atteints de thrombopénie induite par héparine	0,4 mg/kg en bolus intraveineux, suivi de 0,15 mg/kg/h pendant 2 à 10 jours	Temps d'écarine ou activité anti-Xa
– Désirudine (Revasc®)	Prévention des TVP après chrirugie orthopédique programmée pour prothèse de hanche ou de genou	15 mg 2 fois par jour par voie sous-cutanée	Non

Anti-Xa : anti-facteur Xa ; EP : embolie pulmonaire ; ETEV : événements thromboemboliques veineux ; INR : *International Normalized Ratio* ; RCP : résumé des caractéristiques du produit ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Héparines de bas poids moléculaire, fondaparinux

La surveillance de l'activité anti-Xa sous HBPM ou fondaparinux n'est justifiée qu'en cas de situations à risque d'accumulation (insuffisance rénale modérée, âge élevé, enfant…) 4 heures après l'injection. Même si le risque de thrombopénie induite par l'héparine sous HBPM existe, il est beaucoup plus faible pour les HBPM que les HNF. La numération plaquettaire reste indispensable avant de débuter tout traitement par HBPM. Toutefois, les recommandations françaises de bonnes pratiques limitent la surveillance plaquettaire deux fois par semaine aux patients traités par HBPM ayant eu préalablement une administration d'HNF ou en cas de traitements post-opératoires.

Antivitamines K

En raison d'une grande variabilité de sensibilité inter- et intra-individuelle aux AVK, une surveillance biologique fréquente est nécessaire chez tout patient traité par AVK, afin d'éviter les accidents de sous-dosage (risque de thrombose) ou de surdosage (risque d'hémorragie). Cette surveillance repose sur la mesure régulière de l'*International Normalized Ratio* (INR), qui permet les ajustements thérapeutiques appropriés. Pour la plupart des indications, l'INR doit être compris entre 2 et 3.

Des enquêtes de pharmacovigilance et de l'AFSSAPS montrent que les AVK sont responsables d'un grand nombre d'hospitalisations pour effet iatrogène et que le nombre important d'hémorragies sous AVK est lié à une surveillance insuffisante du traitement. Ces constatations ont conduit à l'élaboration en 2008 de recommandations professionnelles afin de réduire la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK grâce à la diffusion de stratégie de prise en charge des situations à risque hémorragiques ou des accidents hémorragiques.

Nouveaux anticoagulants

Le dabigatran (Pradaxa®) et le rivaroxaban (Xarelto®) ne nécessitent pas, la plupart du temps, de surveillance biologique.

POUR EN SAVOIR PLUS

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS). Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamines K. Actualisation avril 2009. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/5e41e9188c8a23330bc0f0461821d691.pdf

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS). Thrombophilie et grossesse. Recommandations, mai 2003. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272236/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires

MISMETTI P, BAUD JM, BECKER F et al. Guidelines for good clinical practice: Prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. J Mal Vas, 2010 ; *35* : 127-136.

PERNOD G, BRION-ANDREANI C, MORANGE PE et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. Sang Thrombose Vaisseaux, 2010 ; *21* : 5-11.

SAMANA MM, CONARD J, HORRELOU MH, LECOMPTE T. Physiologie et exploration de l'hémostase. Paris, Doin, 1990, 233 pages.

SAMAMA MM, ELALAMY J, CONARD J et al. Hémorragies et thromboses, du diagnostic au traitement. Paris, Éditions Masson, 2004, 427 pages.

SAMPOL J, ARNOUX D, BOUTIERE B. Manuel d'hémostase, 1re édition. Paris, Elsevier, 1995, 772 pages.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION. Maladie thromboembolique veineuse en post-partum. http://www.sfar.org/article/437/maladie-thromboembolique-veineuse-en-post-partum

Chapitre 17

Douleur et souffrance en hématologie

M.-L. Viallard

Au décours des hémopathies malignes, la douleur est un symptôme qui peut apparaître et grever fortement le confort du patient. Elle justifie une évaluation précise, une analyse de ses causes et la mise en place d'un traitement efficace.

DÉFINITION DE LA DOULEUR

L'*International Association for Study of Pain* définit la douleur comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire, réelle ou potentielle, ou décrite en les termes d'une telle lésion. Il s'agit d'une souffrance intense ou d'une sensation de malaise ressentie et exprimée par la personne.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 14 millions de patients vivent avec un cancer dans le monde. Quatre millions d'entre eux souffrent de douleurs. Il y a environ 5 millions de décès par cancer par an pour 7 millions de cas nouveaux diagnostiqués par an. Ces données des années 1990 montrent qu'un tiers des cancers étaient douloureux en phase active et deux tiers des cancers douloureux en phase tardive.

La prévalence de la douleur est de 20 à 50 p. 100 au moment du diagnostic et supérieure à 75 p. 100 à un stade avancé de la maladie.

L'intensité de la douleur est modérée à sévère dans 40 à 50 p. 100 des cas et très sévère à insupportable dans 25 à 30 p. 100 des cas. Une

prise en charge de la douleur adaptée des patients traités pour un cancer ramène la prévalence de celle-ci de 70 p. 100 à 40 p. 100 sur 5 ans.

Plus spécifiquement pour les hémopathies malignes, la douleur peut apparaître :

— au décours de chimiothérapies lourdes des leucémies aiguës, du myélome, des conditionnements d'allo- ou autogreffe, essentiellement du fait des mucites ;

— au cours de la phase initiale et au cours de l'évolution terminale des myélomes, des lymphomes ou des leucémies aiguës. Dans ces cas, la douleur est le plus souvent osseuse du fait de fracture dans les myélomes, de distension périostée dans les leucémies et la compression dans les lymphomes.

La douleur, au décours des hémopathies malignes, peut être due à la maladie elle-même, à une de ses complications ou à une tout autre cause. Il est donc nécessaire de bien connaître l'ensemble des antécédents du patient et de pratiquer un examen clinique complet pour orienter la prise en charge. On recherchera notamment l'existence de douleurs préexistantes à l'apparition de la maladie et qui peuvent appeler un traitement spécifique.

ÉVALUATION DE LA DOULEUR

L'évaluation de la douleur doit être qualitative et quantitative. Elle est à répéter selon les mêmes modalités. Elle doit être complétée par un suivi attentif du traitement et de son efficacité. L'ensemble des observations cliniques, des résultats des examens complémentaires éventuellement prescrits doit être noté dans le dossier médical et de soins.

L'évaluation quantitative de la douleur peut être effectuée à l'aide d'outils simples et validés.

Échelle visuelle analogique (EVA)

Simple, reproductible, elle est utilisable sous forme de réglette graduée de 0 à 10. Zéro correspond à l'absence de douleur, 10 à la pire douleur possible. Cette autoévaluation reflète au plus près le ressenti du patient. Le patient mobilise le curseur mobile lui-même, le médecin ou l'infirmier ne font que lui présenter la réglette en lui expliquant son utilisation.

Échelle numérique simple (ENS)

Cette échelle d'autoévaluation est utile en cas d'incapacité à manier l'EVA pour le patient. Cette échelle est encore plus simple. Sa fiabilité

est moindre, mais acceptable par rapport à celle de l'EVA. Le patient chiffre sa douleur de 0 à 10.

Échelle verbale simple

Encore plus simple que les deux précédentes, cette échelle d'auto-évaluation peut être utile si les deux précédentes ne peuvent être utilisées par le patient. La douleur est évaluée en utilisant des mots simples mis en correspondance avec un chiffre : absente = 0, faible = 1, modérée = 2, intense = 3.

Échelle comportementale

Cette échelle d'hétéroévaluation est recommandée pour évaluer la douleur des personnes avec problèmes de communication (troubles cognitifs, troubles de la conscience, troubles de compréhension ou du langage…). L'évaluateur apprécie lui-même le niveau douloureux en trois niveaux :

— niveau 1 = patient calme sans expression verbale ou comportementale évoquant une douleur ;

— niveau 2 = patient exprimant sa douleur verbalement ou par son comportement ;

— niveau 3 = patient manifestant une douleur intense avec agitation, cris, pleurs, prostration, repli sur soi…

Chez l'enfant

L'EVA est utilisable dès l'âge de 5 ans. L'EVS est utilisable si l'enfant possède le langage adapté. Pour le petit enfant, on utilise l'*Objective Pain Scale* (tableau 17-I) qui permet la mise en place d'un traitement dès que le score est de 2.

DIFFÉRENTS TYPES DE DOULEUR

On distingue quatre types de douleurs : la douleur par excès de nociception, les douleurs neuropathiques, les douleurs mixtes et les douleurs psychogènes.

Douleur par excès de nociception

Ces douleurs sont liées à des lésions tissulaires (plaie par exemple). Elles sont décrites comme une sensation de pesanteur, lancinante, de

Tableau 17-I ***Objective Pain Scale*** **: traitement si score ≥ 2.**

Critères	Score
Variation de la pression artérielle systolique* :	
– PA augmentée de moins de 10 p. 100	0
– PA augmentée entre 10 et 20 p. 100	1
– PA augmentée de plus de 20 p. 100	2
Pleurs :	
– absents	0
– consolables	1
– inconsolables	2
Comportement de l'enfant :	
– calme et endormi	0
– agité, récomfortable	1
– très agité, non récomfortable	2
Exprime une douleur :	
– modérée	1
– intense, précise	2

* Par rapport à la valeur pré-opératoire. PA : pression artérielle.

pression… Ces douleurs répondent aux antalgiques et à la morphine quand elles sont de forte intensité. Elles peuvent être inflammatoires (sensibles aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] et corticoïdes) ou compressives (processus tumoral par exemple). Ces douleurs peuvent se retrouver au décours des hémopathies malignes.

Douleurs neuropathiques

Ces douleurs sont secondaires à une lésion neurologique directe ou à un phénomène modifiant le fonctionnement normal de la transmission au niveau des voies de la douleur. L'exemple le plus démonstratif est la douleur dite du membre fantôme. Elles sont décrites comme à type de brûlure, de décharges électriques, de picotements, d'allodynies… Ces douleurs résistent aux antalgiques classiques et répondent mal, voire pas, à l'administration de morphine. Elles répondent, de façon démontrée, aux antidépresseurs tricycliques et à certains anticonvulsivants. Ces douleurs peuvent se retrouver au décours des hémopathies malignes.

Douleurs mixtes

Ces douleurs présentent une composante par excès de nociception et une composante neuropathique. Elles sont plus difficiles à identifier car l'une ou l'autre des composantes peut prédominer et ainsi retarder l'identification exacte des mécanismes en cause dans le phénomène douloureux. Ces douleurs sont très fréquentes au décours de la maladie cancéreuse et des hémopathies malignes. Elles nécessitent un traitement adapté à chacune des composantes par associations d'antalgiques actifs (par exemple, morphine associée à un antidépresseur tricyclique).

Douleurs psychogènes

Ces douleurs sont complexes et de mécanismes incomplètement élucidés. Pour donner une idée approximative de ce type de douleur, on peut les décrire comme des douleurs dont le mécanisme physiopathologique se situe au niveau du psychisme de la personne : par exemple, l'angoisse de la réapparition d'une douleur extrême, des phénomènes décrits comme la « mémoire de la douleur »… Cela ne signifie pas qu'il s'agisse d'une douleur de cause psychologique. Ces douleurs sont moins fréquentes au décours des hémopathies malignes.

STRATÉGIE GÉNÉRALE DE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

La prise en charge d'un patient douloureux répond à une stratégie simple mais qui nécessite d'être scrupuleusement suivie étape par étape.

Première étape : entendre et croire le patient. La plainte du patient doit être systématiquement prise en compte. La douleur étant par définition une expérience sensorielle et émotionnelle, ce que dit le patient est ce qu'il ressent dans son corps et comment il le vit. Aucune douleur décrite n'est « exagérée » ou « mésinterprétée », elle est ressentie telle qu'elle est décrite, le plus souvent comme pénible.

Deuxième étape : analyser et comprendre le mécanisme physiopathologique. S'agit-il d'une douleur par excès de nociception, neuropathique ou mixte ? La description par le patient, l'examen clinique et aussi une analyse de l'ensemble de ses antécédents et de l'évolution de sa pathologie comme des traitements qu'il a reçus sont essentiels. Certains traitements peuvent induire des phénomènes douloureux. Une

attention particulière doit être portée sur la situation psychologique du patient vis-à-vis notamment de l'évolution de sa maladie.

Troisième étape : envisager des examens complémentaires pour documenter et confirmer par exemple une fracture, des phénomènes compressifs…, si ces données ne sont pas disponibles dans le dossier du patient.

Quatrième étape : proposer un traitement adapté en fonction du type et de l'intensité de la douleur. Chaque effet indésirable potentiel du traitement doit être décrit au patient afin de ne pas ajouter à ses « inquiétudes » et à son inconfort. Tout effet secondaire prévisible lors de l'utilisation d'un antalgique nécessite la prescription systématique d'un traitement préventif ou de conseils adaptés (par exemple, accélérateur du transit lors de l'utilisation de la morphine…).

Cinquième étape : procéder à une évaluation régulière de l'efficacité du traitement, l'apparition ou la persistance d'effets secondaires indésirables et **adapter systématiquement la prise en charge** en utilisant systématiquement les mêmes outils d'évaluation de la douleur…

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES PRATIQUES

L'OMS recommande d'utiliser les antalgiques selon trois paliers :

— palier 1, correspondant à des douleurs faibles à modérées : salicylés, paracétamol, AINS ;

— palier 2, pour les douleurs modérées à fortes : codéine, tramadol, association paracétamol et codéine ou tramadol ;

— palier 3, pour les douleurs sévères : morphine, fentanyl, oxycodone, méthadone…

La *voie d'administration* des médicaments sera autant que possible la voie orale, sublinguale, transdermique, transmuqueuse. Sinon la voie sous-cutanée ou intraveineuse (itérative ou continue) est recommandée. Chez le petit enfant, la voie intrarectale est une possibilité à considérer. La voie intramusculaire qui est douloureuse doit être évitée.

Les *modalités d'administration* sont classiques, par le sujet lui-même, sur prescription, contrôlée par l'infirmière, ou automatisée avec contrôle par le patient (PCA, PCEA) ou sans contrôle par le patient (SAP, SE…).

La *surveillance du traitement* doit être régulière, répétée, rigoureuse et systématique (de 2 à 6 fois par jour). Elle doit être assurée à chaque modification du traitement ou à chaque évènement notable. Les éléments de surveillance seront l'EVA, l'EVS, la vigilance, la fréquence respiratoire et la survenue d'effet indésirable lié au traitement.

Les principaux antalgiques efficaces dans le traitement des douleurs nociceptives sont présentés succinctement dans le tableau 17-II. La

prescription de morphine ou d'un de ses dérivés de palier III débute toujours par une titration.

Les principaux produits utilisables dans le traitement des douleurs neuropathiques sont présentés dans le tableau 17-III.

« À CÔTÉ DES MÉDICAMENTS »

Dans la prise en charge des douleurs au cours des hémopathies malignes, il est nécessaire de s'intéresser aux conséquences, aux intrications, au sens de celle-ci pour le patient comme pour son entourage. S'intéresser à son sens ne signifie pas chercher à justifier en quoi que ce soit une douleur. C'est, au contraire, percevoir cette douleur même quand elle n'est pas explicitée par le patient, même quand elle est niée par le patient ou son entourage. Son sens, c'est ce qu'elle signifie, en termes d'appel, de demandes spécifiques à la personne. Cela de façon à non seulement traiter cette douleur comme symptôme, mais également ce qui se cache derrière elle à savoir la souffrance.

Parfois on est confronté à une douleur indicible, indescriptible qui présente une composante psychique (unique ou multiple) et une composante physique (unique ou multiple), si intriquées l'une à l'autre qu'il est impossible, d'emblée, d'aboutir à une analyse objective en ▶ un temps. Ce tableau de **douleur totale** qui est souvent décrit par les patients par la phrase terrible « je ne suis que douleur » nécessite une approche multidisciplinaire, un traitement antalgique et anxiolytique approprié.

Au-delà des thérapeutiques médicamenteuses ou techniques classiques, il y a nécessité de répondre au désir de dire, désir d'entendre la vérité ou du moins un peu de la vérité. Ce désir du sujet est aussi celui de vouloir maîtriser, de gérer ce qui reste gérable. Il est une sorte de dernier enjeu pour exister encore. Toute atteinte à ce désir (ou sa non-perception) ajoute à la souffrance de celui qui comprend que lui aussi non seulement est réellement mortel mais qu'il est désormais inscrit dans un compte à rebours de la chronologie inéluctable de son mon mourir singulier.

Le patient en phase évoluée d'une maladie létale peut utiliser sa douleur comme support de l'expression de sa souffrance physique, psychique, existentielle, sociale ou culturelle. Au-delà des médicaments qu'il faut prescrire, il faut entendre l'homme qui s'exprime qui dit de lui, sur lui dans sa singularité.

L'obligation de parler vrai, d'être en vérité, ne signifie pas asséner une réalité brutale sans ambages. C'est au contraire, dans la logique d'ouverture à l'autre, du respect d'autrui, de souci du bien pour cet autre qui s'impose dans toute relation soignant-soigné, prendre le temps d'entendre, au-delà de la plainte, la demande, l'attente. C'est

Tableau 17-II **Principaux antalgiques utilisables dans les douleurs par excès de nociception.**

Produit	Effets	Action	Posologie	Effets indésirables
Acide acétylsalicylique	Antalgique Anti-inflammatoire Antiagrégant plaquettaire Antipyrétique	Au niveau du foyer lésionnel Sur les excès de nociception Inhibition des prostaglandines	1 à 3 g/j	Digestifs Hématologiques Neurologiques Hypersensibilité *Si surdosage* : coma, acidose, problèmes respiratoires
Paracétamol	Antalgique Antipyrétique	Action centrale	1 à 4 g/j	Hypersensibilité, thrombopénie *Si surdosage* : cytolyse hépatique
Codéine	Opiacé de palier II Peu toxicomanogène Peu d'accoutumance 13 fois moins puissant que morphine	Action sur les récepteurs morphiniques	Dicodin® : 1 à 2 cp × 2/j Paracétamol (400 ou 500 mg) et codéine (30 mg) : 2 à 8 gél ou cp/j en 4 prises	Somnolence Anxiété, euphorie Nausées, vomissements Constipation

Tableau 17-II (*suite*)

Produit	Effets	Action	Posologie	Effets indésirables
Tramadol (Topalgic®, Zamudol®, Contramal®)	Opiacé de palier II	Inhibe recaptage des médiateurs Serait efficace dans les douleurs neuropathiques	Forme injectable (IV) : 100 mg en 20 minutes, puis 50 à 100 mg/6 h en IV Forme à libération normale (per os) : 50 à 150 mg 2 à 4/j per os Forme LP (per os) : 150 à 200 mg × 2 Efficace en 15 minutes en IV (2 heures en per os)	Nausées, vomissements Somnolence, vertiges Constipation
Morphine	Opiacé de palier III	Action sur les récepteurs morphiniques	Forme à libération normale : une dose toutes les 4 heures (10 à 40 mg/prise) Forme LP : une dose toutes les 12 heures (prescrire systématiquement des interdoses à libération normale en cas d'accès douloureux (30 à 100 mg/prise)) Introduction du traitement par titration Pas de dose supérieure limite en thérapeutique bien menée	Nausées vomissements Somnolence pendant 24-48 h Constipation, Prurit Rétention d'urine chez l'homme âgé Confusion, hallucinations Sueurs, tremblements des extrémités *Si surdosage* : dépression respiratoire et somnolence profonde (nalorphine comme antidote)

Tableau 17-II (*suite*)

Produit	Effets	Action	Posologie	Effets indésirables
Fentanyl	Opiacé de palier III	Action sur les récepteurs morphiniques	Patch transdermique : de 12,5 à 100 μg/h tous les 3 jours Cp oravescents : 100 à 400 μg en sublingal ou buccal Instillation nasale : 100 à 400 μg	Idem morphine, mais moindre constipation Recommandé en cas d'insuffisance rénale associée
Oxycodone	Opiacé de palier III	Action sur les récepteurs morphiniques Deux fois plus puissant que morphine	Forme à libération normale : 5 à 20 mg/4 h Forme LP : 15 à 100 mg/12 h Introduction du traitement par titration Pas de dose supérieure limite en thérapeutique bien menée	Idem morphine

Formes LP : formes à libération prolongée. Cp : comprimé. Gél : gélules.

Tableau 17-III **Produits recommandés dans les douleurs neuropathiques.**

Antidépresseurs tricycliques • Effet antalgique en 3 à 7 jours • À prescrire par palier de 3-4 jours en commençant par de petites doses • Anafranil® (clomipramine) – 10 à 100 mg avec un maximum de 200 mg/24 h – effets secondaires : hypotension artérielle, nausées, sécheresse de la bouche, somnolence • Laroxyl® (amitriptyline) – 5 à 75 mg avec un maximum de 150 mg/24 h – somnolence plus importante • Tofranil® (imipramine) – 75 mg/24 h.
Anticonvulsivants • Neurontin® (gabapentine) – 200 à 600 mg × 3/24 h (3 prises par jour) – si mal toléré, diminuer les posologies mais pas le nombre de prise quotidienne – vertiges, malaises • Lyrica® (prégabaline) – 50 mg à 150 mg × 2/24 h (2 prises par jour) – si mal toléré, diminuer les posologies, mais pas le nombre de prise quotidienne – effets secondaires comparables à ceux de la gabapentine

aussi apporter une réponse audible, recevable, intégrable par celui à qui elle est destinée. En d'autres termes, cette vérité s'accompagne, s'adapte à chaque temps, à chaque être.

QUAND L'ÉTAT GÉNÉRAL SE DÉGRADE

La douleur reste un symptôme qu'il faut à tout prix contrôler. À côté de la douleur, d'autres sources d'inconfort existent tels qu'une dyspnée, des myoclonies, une confusion, des hallucinations, une dysphagie, voire des troubles sphinctériens, et peuvent accentuer la difficulté à répondre à tous les besoins du sujet. Le traitement antalgique doit être maintenu et adapté. La voie d'administration de ces traitements antalgiques comme des autres symptômes doit rester le plus longtemps possible la voie orale. Si cette voie orale ne peut être maintenue, quelle qu'en soit la raison, il faut privilégier le recours aux chambres implantables sinon la voie sous-cutanée. Ces voies d'administration sont celles qui préservent au mieux le confort du sujet. Bien entendu, les posologies devront être adaptées en fonction de la pharmacocinétique du produit utilisé lors du passage d'une voie d'administration à une autre.

La surveillance clinique du traitement ne présente aucun caractère particulier et repose sur une évaluation régulière de l'efficacité, notamment antalgique, et de l'absence d'effet secondaire indésirable. Les traitements de tous les symptômes autres que la douleur répondent aux mêmes impératifs et aux mêmes règles de prescription.

LE TEMPS DE L'AGONIE

La grande problématique particulière de cette période, en dehors de son retentissement psychologique et affectif sur le patient, son entourage, voire les soignants, est celle de l'**incertitude du temps qui reste**.

Ce temps qui apparaît court, trop court (se séparer déjà !) mais, également, long, si long (cette lente déchirure, douloureuse et qui s'éternise !) signifie notre incapacité humaine et scientifique à préciser la durée du temps qui reste. Cette incertitude, cette impossibilité à prédire doit être gérée, accompagnée. La question pour le sujet est d'être conscient que d'ici peu, il ne sera plus. Cette conscience du possible n'être plus impose de simplifier les procédures thérapeutiques tout en maintenant l'obligation de soulager.

Souvent dans cette période, à côté des antalgiques, il faut introduire des anxiolytiques pour atténuer la souffrance secondaire aux angoisses. Si l'on introduit une sédation, l'objectif de celle-ci est de répondre à la nécessité de soulager le patient qui souffre de symptômes n'ayant pu être traités efficacement par des traitements adaptés et bien conduits. Ces symptômes sont alors **symptômes réfractaires** car ils sont résistants à toutes les thérapeutiques disponibles et bien appliquées.

La prescription d'un narcotique n'a dans ce cadre pas d'autre objectif que de libérer le patient de maux qu'il nous est impossible de soulager autrement. L'objectif n'est pas de supprimer la conscience ou la vigilance et encore moins de réduire au silence (à l'impossibilité de dire) la souffrance ou le désarroi, donc l'homme lui-même. Cette inconscience, ce sommeil induit est le prix à payer pour apaiser ou soulager la personne. Il existe des recommandations de bonnes pratiques concernant les indications et la mise en œuvre d'une sédation et qui s'appliquent parfaitement dans le champ de la pratique de l'hématologie adulte et pédiatrique.

Un des objectifs de la démarche palliative est d'éviter aussi bien l'euthanasie que l'acharnement thérapeutique. Il nous faut aussi avoir présent à l'esprit ce que nous pourrions appeler le risque d'acharnement « affectif » correspondant à la volonté d'un entourage ou d'une équipe soignante à ne pas se résoudre à la séparation d'avec le patient en se réfugiant derrière des examens complémentaires et des prescriptions aussi inutiles qu'inconfortables pour le patient.

QUELQUES PRINCIPES POUR CONCLURE

- Toute douleur doit bénéficier d'un traitement efficace en se basant sur une évaluation clinique régulière permettant une adaptation des posologies et des classes de produits utilisés.
- Au-delà de la douleur physique, il existe souvent une souffrance et d'autres symptômes qu'il faut traiter dans le même temps.
- L'écoute du dire du patient, de son entourage et de l'équipe soignante est un élément essentiel d'efficacité.
- La transdisciplinarité permet d'affiner la prise en charge au plus près des besoins du sujet.

POUR EN SAVOIR PLUS

Aubry R, Blanchet V, Viallard ML. La sédation pour détresse chez l'adulte dans des situations spécifiques et complexes. Med Pal, 2010 ; *9* : 71-79.

Blanchet V, Aubry R, Viallard ML. Sédation en médecine palliative : recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie. Médecine Paliative, 2010 ; *9* : 59-70

Larue F, Fontaine A, Brasseur L. Evolution of the French public's knowledge and attitudes regarding postoperative pain, cancer pain, and their treatments : two national surveys over a six-year period. Anesth Analg, 1999 ; *89* : 659-664.

MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, Benson HAE. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. Pharmacol Ther, 1997 ; *75* : 1-19

Merskey H, Bogduk N ; IASP Task Force on Taxonomy. Classification of chronic pain, Second Edition. IASP Press, Seattle, 1994.

Richard MS. La douleur totale. *In* : Manuel de soins palliatifs. Sous la direction de ML Lamau. Paris, Dunod, 1995, 559 pages

Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol, 2007 ; *18* : 1437-1449.

Viallard ML, Suc A, De Broca A et al. Indication d'une sédation en phase terminale ou en fin de vie chez l'enfant : propositions à partir d'une synthèse de la littérature. Med Pal, 2010 ; *9* : 80-86.

Viallard ML, Suc A, De Broca A et al. Modalités pratiques d'une sédation en phase terminale ou en fin de vie en pédiatrie : prise de décision, mise en œuvre et surveillance. Med Pal, 2010 ; *9* : 87-97.

Chapitre 18

Prise en charge psychologique des patients atteints d'hémopathie maligne

D. Magli

L'annonce d'une pathologie maligne, vécue comme un événement intrusif extérieur, entraîne pour tout sujet un bouleversement psychologique majeur, ainsi qu'une rupture dans la trajectoire de sa vie familiale. Les possibilités de surmonter cette épreuve dépendront d'une part de la personnalité du patient et d'autre part de la capacité de l'équipe médicale à endiguer ses retentissements psychiques et corporels sur le sujet. Tout au long du traitement jusqu'à la guérison lorsqu'elle est possible, l'apport de l'écoute et de la compréhension peuvent modifier l'expérience du patient, l'aider à se réorganiser à travers l'élaboration de défenses psychologiques qui lui sont propres, et l'amener sur la base de relations nouvelles et structurantes, à se réapproprier subjectivement cette expérience traumatique.

LIENS DE CAUSALITÉ : RECHERCHE DE SENS ET CULPABILITÉ

Face à l'effroi que suscite l'annonce d'une maladie grave, le patient va lutter contre l'effondrement moral et tenter de chercher un sens, une cause à cet événement somatique pour se l'approprier. Ce que l'on peut nommer comme le « travail de la maladie » consiste pour le sujet en un travail de transposition, sur la scène psychique, de ce qui se vit dans son corps. Il est ainsi amené à penser, à se représenter les bouleversements que l'atteinte corporelle entraîne dans sa vie. L'annonce de la maladie est une blessure narcissique, identitaire qui est le plus souvent verbalisée par le patient en termes de perte

et de deuil (perte d'une certaine image de soi, deuil d'un avenir, du sentiment de continuité psychique), en termes de renoncement à des projets, à des responsabilités sociales et à une place dans la famille. Dès le diagnostic posé, certains patients savent que l'évolution de la maladie peut les conduire à la mort.

L'explication étiologique et subjective qu'il peut d'emblée donner à sa maladie est souvent articulée à des éléments personnels de son histoire, à des événements marquants qui l'ont éprouvé sur le plan émotionnel et affectif. C'est ainsi que son corps malade devient le support d'expression d'un vécu douloureux, comme la matérialisation d'un traumatisme antérieur (le deuil d'un enfant, une séparation, une maltraitance infantile…). Pour certains, le dysfonctionnement biologique n'est rien d'autre que la conséquence d'un dysfonctionnement environnemental, familial ou d'un dérèglement de vie qui aurait entraîné la maladie. Dans ce registre, le patient recourt à des causes extérieures telles que son mode de vie ou la mise en cause de personnes, de conflits avec l'environnement proche. Dans ce cas, les plaintes du patient se portent à l'encontre de l'entourage désigné comme l'un des facteurs déclenchant de sa maladie.

Un tel vécu alimente un complexe de culpabilité, de souffrances, d'agressivité et d'attentes que les membres de la famille se renvoient mutuellement, dont la maladie devient le support de projections et le patient l'enjeu. Dans certains cas, la dynamique issue de cette situation nouvelle permet d'interpréter, par le patient et son entourage, la maladie comme « le symptôme » de l'histoire familiale. Face à ces situations, il est parfois essentiel qu'une prise en charge psychologique, en marge des soins médicaux, puisse accueillir cette complexité des liens dont le patient n'a pas toujours conscience, mais dont il peut devenir moins dépendant lorsqu'elle est mise à jour. À l'occasion de l'apparition de la maladie, des secrets ou des traumatismes familiaux peuvent également être réactivés telle que la révélation par exemple, d'une maladie physique ou psychique chez un ascendant.

Pour le médecin à l'écoute des familles, il est parfois dans l'intérêt du patient qu'il replace la situation dans un présent plus objectif.

Néanmoins, quelle que soit la cause évoquée, elle est toujours rattachée plus ou moins consciemment à la notion de faute et de sanction. En effet, s'il est inévitable pour lui de chercher à comprendre et à combler le vide de pensée crée par le non-sens de la maladie, ce vécu est aussi à la source d'une dépressivité (« Pourquoi ? » ; « Pourquoi moi ? »).

On observe, par ailleurs, que plus le corps médical se montre incertain à soigner la pathologie, plus le patient développe une activité fantasmatique autour de la cause, avec son lot de culpabilité et de pensée magique : « Je n'arrive pas à guérir, si je suis tombé malade une deuxième fois, c'est que je me suis créé la maladie ». Il faut insister sur l'idée que même si la maladie est articulée dans le discours

du patient à une problématique personnelle, même si elle est le lieu d'expression d'un conflit, cela ne signifie pas pour autant qu'elle en soit l'aboutissement.

Ce qui est important de repérer dans ce discours singulier, c'est qu'il recouvre aussi des demandes adressées au médecin. La plus évidente est la demande de réparation qu'il attend des soins et du savoir du médecin. La toute-puissance projetée sur le médecin s'inscrit dans le prolongement de cette demande.

Ainsi, la prise en charge psychologique du patient atteint d'une hémopathie maligne ne se résume pas à la seule évaluation de ses retentissements psychiques, voire psychopathologiques. Le médecin doit, par conséquent, tenir compte de l'expérience subjective du patient pour ajuster son langage et son discours.

REMANIEMENTS PSYCHIQUES ET MÉCANISMES DE DÉFENSE

Le choc de l'annonce du diagnostic entraîne une désorganisation psychique profonde qui se traduit le plus souvent par un envahissement des émotions et une peur intense. Dans ces conditions, le patient ne peut comprendre tout ce qui lui est expliqué. L'intention médicale ou paramédicale de répéter des informations suite à une annonce pour s'assurer que le patient a bien compris peut s'avérer négative puisqu'il cherchera plus encore à se protéger et à se replier. Le patient est d'emblée sidéré, et sous l'emprise d'une grande solitude. C'est dans un second temps que pourront s'élaborer des défenses variables selon les sujets. Ces défenses traduisent la position du patient par rapport à sa maladie et lui permettent de lutter contre l'envahissement de l'angoisse et de la solitude.

Régression

La régression est un processus plus ou moins transitoire et se repère plus couramment en début d'hospitalisation. Le plus souvent, elle permet au patient d'élaborer des ressources nécessaires pour la suite des traitements. L'attitude régressive vis-à-vis du conjoint est en général mieux tolérée par l'équipe que celle que le patient déplace sur les soignants. Or, c'est en l'autorisant qu'elle peut être structurante pour le malade qui éprouve non seulement le besoin de se reposer sur les soins, mais aussi de s'appuyer sur la présence « étayante » de l'équipe en se faisant une place auprès d'elle.

Dans certains cas, la régression installée traduit un vécu dépressif où domine le sentiment de « lâcher prise » : l'excès de dépendance

passive à l'équipe et à son entourage risque de générer l'angoisse de n'exister qu'au travers de l'autre.

Une participation plus active du patient aux soins est aussi une manière pour lui de réparer les dommages causés par la maladie.

Déni

Le déni est l'impossibilité de reconnaître la réalité de la maladie (une partie ou sa totalité). Plus précisément, le sujet a initialement bien perçu la réalité traumatisante, mais il ne peut la maintenir comme faisant partie de lui. L'écoute du patient déniant sa pathologie fait apparaître que ce n'est pas seulement la notion de gravité qui est évitée, mais ce sont aussi les traitements, les décisions thérapeutiques qui sont mis en cause. En général, ce n'est pas au médecin lui-même que s'adressent ces reproches. Le déni amène le patient à refuser les conséquences de la maladie et refuse ainsi les contraintes du traitement. Ce mécanisme de défense entraîne un comportement variable qui le fait osciller alternativement entre une attitude de confiance et de méfiance, un abandon dans les soins ou un désir de tout contrôler. De la part du médecin, ces patients attendent de lui qu'il contienne ces mouvements contradictoires et qu'il soit constant dans son discours.

Agressivité

L'attitude agressive est éprouvante pour l'équipe médicale. Non seulement le patient peut se sentir agressé par les aléas d'un traitement lourd, mais aussi se vivre comme un « mauvais objet » atteint par la maladie. La crainte d'être physiquement modifié, « de ne plus se reconnaître » déclenche parfois une angoisse de morcellement (« Je me sens détruite, en morceaux »).

Ce vécu et la souffrance qu'il entraîne (« ne pas être à la hauteur » ; « échouer à guérir »), associés à l'angoisse de mourir survenant lors des complications, peuvent être évacués par des mécanismes de projection : ainsi, ce n'est plus le patient qui est dénigré, mais les soignants, le cadre hospitalier, les soins… La rencontre dans la réalité d'une réponse agressive de la part de l'équipe vient renforcer ce vécu du patient, et le conforter dans le sentiment d'être un « mauvais patient ».

RELATION MÉDECIN-PATIENT

Aucune relation fiable ne peut se mettre en place si le médecin ne tente pas de se mettre au même niveau d'élaboration des questions posées par le patient. Du point de vue du médecin, si son angoisse

peut lui paraître être une entrave a priori dans sa pratique et dans sa relation au patient, elle est aussi ce qui lui permet de se situer au niveau de sa demande en tenant compte de ce qu'il peut entendre. Une mise à distance trop grande avec le patient risque d'être plus mal vécue que d'éventuelles maladresses. Le « devoir de dire » au patient ne se réduit pas à transmettre une vérité brute que le patient ne peut assumer seul. Dans ce cas de figure, le patient se sent abandonné. La demande de diagnostic elle-même ne signifie pas que le patient soit complètement responsable devant le discours médical : l'annonce est une épreuve qui le dépasse nécessairement, le dépossède de repères et de référents. Dire qu'aujourd'hui le courant de penser est à la vérité sans distinction, c'est, d'une part, se débarrasser de son angoisse et, d'autre part, gommer la représentation même de patient : un patient sans médecin le protégeant du vide et de la solitude se retrouve seul. Le maintien d'une relation de confiance entre le soignant et le soigné est indiscutablement lié à la qualité d'écoute, mais aussi à la nécessité de bien l'informer sur le projet thérapeutique. Enfin, les informations contradictoires sont angoissantes pour le patient, elles peuvent l'amener à remettre en question le savoir, l'efficacité du médecin, ainsi que la qualité du dialogue dans l'équipe.

Au fur et à mesure de l'hospitalisation et auprès de l'équipe infirmière, le patient s'achemine vers une représentation plus claire de ce qu'il vit. Ses précautions verbales afin d'éviter de prononcer les mots de « leucémie », « métastases » sont à respecter, sans consolider la méconnaissance de cette réalité. D'autres patients surprennent l'équipe par la rareté des questions qui lui sont adressées. Ces patients dont on dit qu'ils ne posent pas de questions ou qu'ils n'ont pas de demande particulière sont souvent en grande détresse, en attente, isolés dans des pensées proches de celle de la mort. Bien souvent, ce sont lors des effets secondaires du traitement ou de ses complications que le patient commence à réaliser la maladie (« Avant, je ne me sentais pas malade, maintenant c'est le traitement qui me rend malade »).

De même, il ne faut pas manquer de comprendre ce que vit le patient qui souffre physiquement. La douleur est effraction. Elle rejoint l'angoisse de mourir. Elle « brouille les frontières du corps et de la psyché, du conscient et de l'inconscient, du moi et de l'autre, du dehors et du dedans » (Freud). Même si la douleur physique est investie d'une dimension subjective (« là où il y a douleur, c'est l'objet absent, perdu, qui est présent » disait Freud), la douleur isole celui qui l'éprouve, elle est tendance à l'exclusion et appel à l'autre en même temps. Si la plainte douloureuse et répétitive du patient est parfois accablante pour les soignants, c'est qu'elle a la force d'éveiller à la fois leur propre douleur psychique, tout autant que leur sentiment d'impuissance à la soulager.

DISCOURS MÉDICAL ET TRAITEMENT

La relation médecin-patient n'est pas à sens unique, le patient déplaçant sur le médecin une demande affective. Le désir de toute puissance est inconsciemment partagé par le médecin dont le choix de soigner répond souvent à cet idéal. Cet aspect relationnel en jeu dans l'intersubjectivité soignant-soigné doit être reconnu comme étant à la source de l'attitude bienveillante du médecin envers son patient, mais aussi d'une surestimation de ses capacités à accueillir tous les problèmes rencontrés : ainsi, il peut devenir particulièrement difficile au médecin de maintenir une relation authentique s'il se culpabilise de ne pas être dans la perspective idéalisée de tout réussir. Le médecin doit être conscient de ce que soigner l'autre suscite en lui d'affects intenses. Le sentiment de culpabilité peut l'empêcher d'accepter que le patient n'échappera pas à la mort. Penser que l'échec thérapeutique relève de sa responsabilité alimente le désir de soigner, de réparer encore, alors que le meilleur choix thérapeutique est alors d'interrompre le traitement curatif.

Ce n'est pas toujours la guérison qui est demandée à l'équipe médicale. Beaucoup de patients nous confient le sentiment intime que « rien n'est plus comme avant » et que revenir à l'état initial leur semble impossible, même biologiquement. Ils nous demandent surtout d'être soignés et accompagnés face à leur corps défaillant, face à la peur de mourir.

Un point délicat pour le médecin est de protéger son patient de la charge angoissante, voire violente du discours médical. « La pathologie » nomme d'emblée un désordre, un écart par rapport à la normalité dont le sujet se sent brutalement exclu. Le patient se représente la maladie comme un dysfonctionnement destructeur. Il en résulte la représentation d'un processus « à combattre », à l'aide d'une riposte thérapeutique « agressive », « d'une chimiothérapie lourde », « d'une radiothérapie qui tue les mauvaises cellules ». On oublie parfois qu'en expliquant ainsi la maladie on parle du corps du patient et que ce « mal » est à l'intérieur de lui. Il n'est pas étonnant que le patient n'adhère pas facilement à ce qu'on lui propose comme étant « son » traitement.

Les modifications de schéma thérapeutique initial, souvent nécessaires, doivent être expliquées soigneusement pour ne pas accentuer l'angoisse du patient qui peut vivre toute modification du programme thérapeutique comme une aggravation de son état.

En ce qui concerne les incidences transitoires ou définitives du traitement sur la fertilité, il ne faut pas négliger leurs effets psychologiques multiples. La menace d'une toxicité des soins pouvant entraîner une stérilité représente une atteinte narcissique profonde, quels que soient l'âge et le sexe du patient. Dans le cas de l'autoconservation de

sperme, il s'agit d'une précaution qui vient rencontrer dans la réalité psychique du patient l'angoisse de castration et une figure possible de leur mort. Néanmoins, à travers la verbalisation de cette angoisse le patient peut également élaborer des pensées positives et se projeter au-delà du traitement dans la paternité, réhabiliter l'espoir d'une guérison et d'un avenir.

Une modification thérapeutique essentielle est la greffe de moelle allogénique. Il est exceptionnel, en effet, que l'on puisse au moment du diagnostic annoncer au patient cette éventualité thérapeutique. Il faut éviter de parler au patient de cette possibilité thérapeutique tant que l'on n'est pas raisonnablement sûr de sa faisabilité. Cette attitude doit être étendue à l'entourage qui ne doit pas, sous prétexte de rassurer ou d'encourager le patient, annoncer un acte thérapeutique comme une éventualité par les médecins et qui peut s'avérer impossible. C'est d'autant plus difficile que la famille est sollicitée par le typage HLA de la fratrie. L'attente du donneur comme « seul salut » est à éviter.

L'annonce d'une rechute est une épreuve pour le patient et le médecin, certainement plus angoissante que celle de l'annonce du diagnostic. Malgré le courage du patient, l'espoir peut le quitter à ce moment-là. Le choix de la conduite thérapeutique du médecin doit s'appuyer sur les discours différents de l'équipe car il est lui-même pris dans une relation affective où le sentiment d'échec pourrait le conduire à poursuivre des traitements objectivement vains. C'est aussi au décours de cette situation que le projet thérapeutique peut s'orienter vers les soins palliatifs. Le désir du patient et de son entourage doit alors être au centre de la décision.

La perspective de surmonter les retentissements psychologiques de la maladie tient aux ressources personnelles du patient et à l'écoute, à la disponibilité de toute l'équipe. Ces retentissements peuvent être repris dans le cadre d'une prise en charge psychologique pendant l'hospitalisation et en dehors de celle-ci. Sans l'illusion d'abolir toute souffrance liée à l'expérience de la maladie, l'élaboration psychique de l'atteinte somatique amène peu à peu le patient à sortir du vécu d'un inconnu mortifère tout en se dégageant de l'idée qu'il ne peut rien. L'angoisse d'être seul dépasse parfois largement en intensité l'angoisse de mourir : l'aide psychologique répond déjà à cette souffrance.

Parvenir à nommer ce qui paraissait indicible jusque-là est une démarche stimulante pour le patient. Elle réintroduit la place d'une expérience subjective faite de désirs, d'espoir et d'émotions bien vivantes pour lui. La parole est active car elle permet un rassemblement narcissique face à la menace réelle ou imaginaire d'être perdu.

C'est au moment d'une rémission ou de la guérison que certains patients formulent la demande de rencontrer une psychologue : la reprise du quotidien, les modifications relationnelles induites par

des séparations douloureuses, ajoutées au sentiment d'être à la fois familier et étranger à son entourage les poussent à engager un travail psychothérapeutique.

La reconstruction psychologique après une maladie grave est longue, mais elle aboutit à des changements considérables, positifs que le sujet n'aurait pas pu obtenir sans elle, de même qu'elle renforce le désir de vivre.

POUR EN SAVOIR PLUS

CANGUILLEM G. Le normal et le pathologique. Paris, Quadrige PUF, 1966, 224 pages.

FINE A. La maladie organique et ses remaniements psychiques. Revue Française de Psychosomatique (PUF), 1994, *5*.

FREUD S. Inhibition, symptôme et angoisse. PUF, 1926.

GORI R, DEL VOLGO MJ. La santé totalitaire. Essai sur la médicalisation de l'existence. Paris, Édition Denoël, 2005, 270 pages.

LAPLANTINE F. Anthropologie de la maladie. Paris, Payot, 1986, 411 pages.

PEDINIELLI JL. Le travail de la maladie. Psychologie Médicale, 1987, *7* : 1049-1052.

SINGER C. Derniers fragments d'un long voyage. Paris, Albin Michel, 2007, 140 pages.

Chapitre 19

Recherche clinique

V. Ribrag

INTRODUCTION

L'objectif de ce chapitre n'est pas de couvrir tous les aspects réglementaires et opérationnels de la recherche clinique, mais d'apporter quelques éléments concernant le déroulement des essais cliniques et le rôle respectif de certains intervenants essentiels au déroulement de la recherche.

Les missions de la recherche clinique sont schématiquement (dans le cadre d'un nouveau médicament) de conduire des projets de recherche dans le respect des réglementations en vigueur, dont les objectifs sont :

— l'évaluation de l'efficacité du médicament ;
— l'évaluation de la balance bénéfice/risque ;
— les conditions d'utilisation ;
— l'évaluation de l'apport thérapeutique.

La recherche clinique se déroule dans un cadre bien défini évolutif, mais les textes encadrant la recherche clinique ont évolué au cours des dernières décennies pour définir des règles de protection des patients y participant et harmoniser les règles de conduite de la recherche. Les étapes essentielles sont les normes réglementaires (1972) précisant la notion du bénéfice-risque et du consentement des patients, la loi Huriet-Sérusclat (1988) et, maintenant, l'*International Conférence on Harmonisation* (ICH) des directives européennes et les lois bioéthiques (2004 et 2010).

Outre des définitions consensuelles sur ce que recouvrent ces essais cliniques, ces textes permettent une meilleure protection des patients (prise en compte des études précliniques dans l'élaboration des protocoles, contrôle et surveillance des résultats) et une approche plus rigoureuse des plans d'études et de leur analyse.

Les essais cliniques recouvrent maintenant tout essai pratiqué chez l'être humain d'un agent thérapeutique, prophylactique ou diagnostique,

de substance, de matériel mais aussi d'un processus physiologique, et de tout examen ou analyse pratiqué(e) dans une démarche cognitive (même si associé à un acte de soin).

LES ACTEURS ESSENTIELS DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Le promoteur

Le promoteur d'une étude est une personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche, en assure son financement et sa gestion.

Le comité de protection des personnes (CPP)

Composition

Un CPP est composé de deux collèges :

— le premier collège est composé de quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale dont au moins deux médecins et une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie ;

— le deuxième collège est composé de deux personnes qualifiées en raison de leur compétence à l'égard des questions éthiques, de psychologues, de travailleurs sociaux, de personnes ayant une compétence juridique et de membres d'associations agréées de malades ou d'usagers du système de santé.

Fonctions

Il évalue :

— la protection des personnes, notamment la protection des participants ;

— l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;

— la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;

— la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;

— la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;

— l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
— la qualification du ou des investigateurs ;
— les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
— les modalités de recrutement des participants.

Il peut maintenant évaluer scientifiquement l'essai, vérifier les conflits d'intérêts, faire participer les associations de malades et des membres de la société civile.

L'investigateur

Il dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu. Il s'agit d'un médecin inscrit à un tableau de l'Ordre des médecins, ayant une bonne connaissance du ou des médicaments expérimentaux tels que décrits dans le protocole, la brochure investigateur ou l'éventuel RCP. L'investigateur doit connaître les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC). Il peut exister sur un site un investigateur principal et des co-investigateurs. L'investigateur principal peut désigner des co-investigateurs qu'il supervisera pour réaliser la recherche.

Lorsque le promoteur confie la réalisation d'un essai à plusieurs investigateurs, il désigne un investigateur coordonnateur dont les missions sont de diriger, coordonner et surveiller l'étude, de participer aux comités qui pilotent l'étude, de participer à la rédaction de l'étude, d'assurer l'animation scientifique et le suivi du déroulement de l'étude, d'interpréter les résultats (avec un statisticien) et enfin de suivre la rédaction et de signer le rapport final avec le promoteur.

DÉROULEMENT D'UN ESSAI CLINIQUE

Les intervenants dans l'essai pendant son déroulement sont nombreux (promoteurs, investigateurs, techniciens et assistants de recherche clinique [TRC et ARC], pharmaciens, infirmières, biologistes, biostatisticiens, secrétaires et chercheurs). Leur rôle est complémentaire. Ne seront détaillés que le rôle du promoteur et celui de l'investigateur.

Rôle du promoteur

Il est en premier responsable du bénéfice/risque des patients et de la qualité des données et des médicaments expérimentaux. Avant d'initier un essai, le promoteur a pour obligation de soumettre l'essai au CPP et de faire une demande d'autorisation aux autorités compétentes

(AFSSAPS pour les essais cliniques en France). Pour initier un essai, il est nécessaire d'obtenir au préalable l'accord du CPP ainsi que l'autorisation de l'AFSSAPS en France. Le promoteur doit souscrire à une assurance et déclarer l'essai à la CNIL.

Outre les points déjà abordés, le promoteur choisit les investigateurs (compétences qualifications, expérience des essais, moyens, disponibilité), vérifie l'autorisation des lieux de la recherche, et leur fournit la brochure investigateur. Il transmet au CONM la convention passée avec l'investigateur.

Il transmet le protocole au pharmacien et au directeur des hôpitaux impliqués dans la recherche. Il fournit les produits de l'étude, vérifie les lieux de stockage et le circuit des médicaments dans les centres où se déroule la recherche.

Il sera responsable du monitoring de l'essai et de la déclaration des effets indésirables graves.

Il est aussi nécessaire au promoteur de déclarer la fin de l'essai dans les 90 jours et de soumettre un rapport aux autorités compétentes dans l'année qui suit la fin de l'essai.

Après l'essai, il est aussi responsable du devenir du matériel relatif à l'essai, d'informer le CPP de la clôture de l'essai, de l'archivage des données et de leur disponibilité pour les audits ou inspections et de la signature du rapport final.

Rôle de l'investigateur

Avant d'initier l'essai, l'investigateur doit connaître les règles de BPC et doit établir par écrit et tenir à jour la liste fixant les fonctions respectives des différents membres de l'équipe à qui il délègue des missions/tâches selon leur compétence. Il doit disposer de suffisamment de temps pour conduire la recherche dans le délai convenu ainsi que des moyens humains et techniques pour assurer la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Il doit aussi s'assurer que le personnel est informé sur la recherche de manière adéquate et de ses fonctions dans l'essai (incluant les autres services et départements impliqués).

L'investigateur signe le protocole confirmant ainsi qu'il a pris connaissance du contenu (respect des dispositions du protocole) et qu'il s'engage à permettre la réalisation du contrôle de qualité et des audits lors du suivi de la recherche.

Concernant les médicaments expérimentaux, il est responsable de leur gestion en collaboration avec le pharmacien s'il existe une pharmacie à usage intérieur dans le centre.

Au moment d'inclure un patient, une des étapes essentielles dans le cadre d'un essai est d'obtenir auprès du patient un consentement de

participation à la recherche qui est spécifique, éclairé, libre et révocable.

L'investigateur doit s'assurer que le patient ne participe pas déjà à une autre recherche (période d'exclusion) et est bien affilié à un régime de sécurité sociale. Il doit bien sûr s'assurer que la recherche et éventuellement ses amendements (si cet amendement est nécessaire pour l'inclusion du patient) ont obtenu l'autorisation de l'AFSSAPS et l'avis favorable du CPP. Il conserve un exemplaire du formulaire de recueil de consentement daté et signé. Il doit en plus notifier dans le dossier médical du patient sa participation à la recherche (le jour du consentement).

Si le patient retire son consentement, l'investigateur doit, dans les limites du raisonnable, en déterminer les raisons dans le respect du choix de cette personne.

Quelques points pratiques pour les médecins investigateurs

Pendant la recherche, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs ne doivent pas faire apparaître en clair des informations permettant une identification directe des patients.

Les investigateurs et toute personne appelée à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel.

Inclusion d'un patient

- Toujours vérifier que le consentement éclairé de la recherche a bien été signé par le patient **et** par l'investigateur/co-investigateur. Les deux signatures sont obligatoires. Un exemplaire co-signé doit être remis au patient.
- Identifier précisément le protocole.
- Vérifier les critères d'éligibilité de l'essai et compléter le formulaire d'inclusion qui sera faxé au promoteur.
- Attendre que le promoteur de l'essai confirme **par écrit** l'inclusion du patient dans l'étude (= attente réception fax d'inclusion du patient).
- Transmettre une copie du fax d'inclusion aux infirmières et insérer une copie dans le dossier médical du patient.

Existence de points à clarifier sur l'essai

- Ne jamais hésiter à contacter l'investigateur pour une information sur le protocole (comme les règles d'adaptation doses/toxicité, les règles de report de cures, les critères de sortie étude, la nature et la fréquence des examens complémentaires…).

Attention aux traitements concomitants interdits par le protocole (facteurs de croissance hématopoïétiques, corticostéroïdes, inhibiteurs/inducteurs CYP3A4…).

• Si une adaptation de dose s'avère nécessaire, toujours se référer au protocole de l'étude.
• L'investigateur justifie et documente toute déviation au protocole et peut mettre en œuvre toute mesure urgente de sécurité lorsqu'un fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des patients.

Déclaration d'un événement indésirable grave

Ces événements sont à déclarer dès signature du consentement éclairé (même si l'événement se produit avant la mise en œuvre du traitement expérimental) jusqu'à 30 jours suivant la dernière administration du produit à l'étude (sauf cas particulier).

Un événement indésirable grave correspond à tout événement indésirable (attendu c'est-à-dire précisé au préalable dans le protocole comme neutropénie de grade 3-4 en cas de chimiothérapie connue aplasiante ou non) qui, quelle que soit la dose administrée :
— entraîne le décès ;
— met en jeu le pronostic vital ;
— nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante ;
— entraîne une invalidité ou une incapacité permanente ou significative ;
— est une anomalie ou une malformation congénitale.

Mais aussi, tous les événements considérés comme médicalement importants (application du principe de précaution, tenir compte des spécificités du protocole).

Il est obligatoire de déclarer un événement indésirable grave dans les 24 heures suivant sa constatation. La relation de causalité/imputabilité ainsi que la signature du rapport sont sous la responsabilité de l'investigateur ou d'un co-investigateur.

Recueil des données cliniques et expression des résultats

Les données reportées doivent être vérifiables à partir de documents sources : le *Clinical Report Form* (CRF) n'est pas un document source. Les documents sources sont essentiels, car ils sont les preuves tangibles de l'existence, de l'authenticité et de l'exactitude des données.

On ne doit pas avoir à interpréter les données cliniques, même si leur signification en est a priori évidente. Quelques problèmes fréquents : évaluation/quantification des effets indésirables (échelle de toxicité NCI versus OMS), dates de début et de fin des effets indésirables, traitements concomitants (indication, posologie, dates…).

L'investigateur doit mettre les documents et les données strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit à la disposition du promoteur. Il est aussi responsable en cas d'arrêt anticipé ou temporaire de la recherche, de l'information des personnes participant à la recherche et veille à ce que la meilleure prise en charge médicale leur soit offerte.

Après l'essai

À la fin de l'étude, tous les investigateurs sont informés des résultats par le promoteur ou l'investigateur coordonnateur.

Il doit s'assurer de la conservation des données et des différents documents de l'étude (au moins 15 ans).

CONCLUSION

La recherche clinique suit des règles maintenant plus claires. C'est un gage de qualité et de meilleure compréhension des résultats mais elle nécessite des moyens humains et financiers de plus en plus importants pour réaliser des essais cliniques.

POUR EN SAVOIR PLUS

ICH Harmonised Tripartite Guideline for GCP (E6, May1996). http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf

Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, Schulz KF, Moher D, Altman DG. The Good Clinical Practice guideline: A bronze standard for clinical research. Lancet, 2005 ; *366* : 172-174.

US Food and Drug Administration [homepage on the Internet]. FDA Regulations Relating to Good Clinical Practice and Clinical Trials. [Cited 2009 Jan 20]. http://www.fda.gov/oc/gcp/regulations.html

Annexes

Annexe 1 **Limites extrêmes des données humaines en fonction de l'âge**.

	Homme	**Femme**	**Enfant**	**Nouveau-né**
Nombre de globules rouges 10^{12}/l	4,5 à 6,2	4 à 5,4	3,6 à 5	5 à 6
Hémoglobuline (g/dl)	13 à 18	11,5 à 17	12 à 16	14 à 20
Hématocrite (p. 100)	40 à 54	35 à 48	36 à 44	44 à 62
VGM (fl)	83 à 98	83 à 98	78 ± 8	106
TCMM (pg)	29 ± 2	29 ± 2	27 ± 4	34
CCMM (g/dl)	32 à 36	32 à 36	32 à 36	32 à 36
Nombre de leucocytes 10^9/l	4 à 10	4 à 10	4 à 12	10 à 25
Neutrophiles	1,7 à 7,5 × 10^9/l	1,7 à 7 × 10^9/l	30 p. 100	30 p. 100
Éosinophiles	0,05 à 0,5 × 10^9/l	0,05 à 0,5 ×10^9/l	2 p. 100	2 p. 100
Basophiles	0 à 0,05 × 10^9/l	0 à 0,05 × 10^9/l	0 p. 100	0 p. 100
Lymphocytes	1 à 4 × 10^9/l	1 à 4 × 10^9/l	60 p. 100	60 p. 100
Monocytes	0,1 à 1,0 × 10^9/l	0,1 à 1,3 × 10^9/l	5 p. 100	5 p. 100
Nombre de plaquettes 10^9/l	150 à 500	150 à 500	150 à 500	150 à 500

Annexe 2 **Échelle d'activité selon Karnofsky.**

Degré d'activité	Score	Description
Activité normale	10	Sujet normal, ne se plaignant d'aucun symptôme
	9	Sujet présentant des symptômes ou des signes d'une affection n'empêchant pas une activité normale
	8	Activité normale mais pénible ; les symptômes et les signes de l'affection sont plus manifestes
Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne	7	Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne, mais incapable de travailler ou d'assurer d'autres activités normales
	6	A besoin occasionnellement d'une aide pour certains gestes de la vie quotidienne
	5	A besoin d'une aide beaucoup plus fréquente ainsi que de soins médicaux ; peut assurer cependant des gestes de la vie quotidienne
Invalide	4	Sujet alité ayant besoin de soins et d'aide constants
	3	Sujet alité et devant être hospitalisé sans menace mortelle imminente
	2	Sujet grabataire ; traitement symptomatique en milieu hospitalier indispensable
	1	Mort imminente
	0	Décès

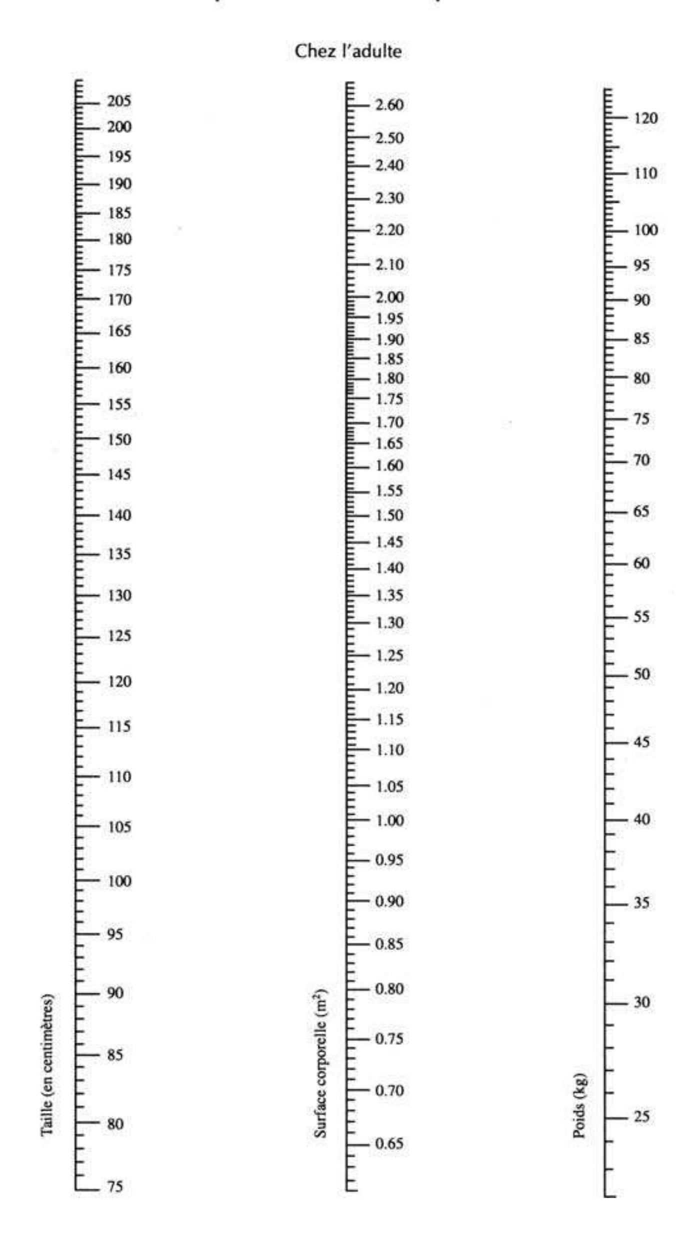
Annexe 3 **Échelle d'activité de l'« Eastern Cooperative Oncology Group ».**

0	Absence de symptôme
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50 p. 100 de la journée
3	Sujet alité plus de 50 p. 100 de la journée
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

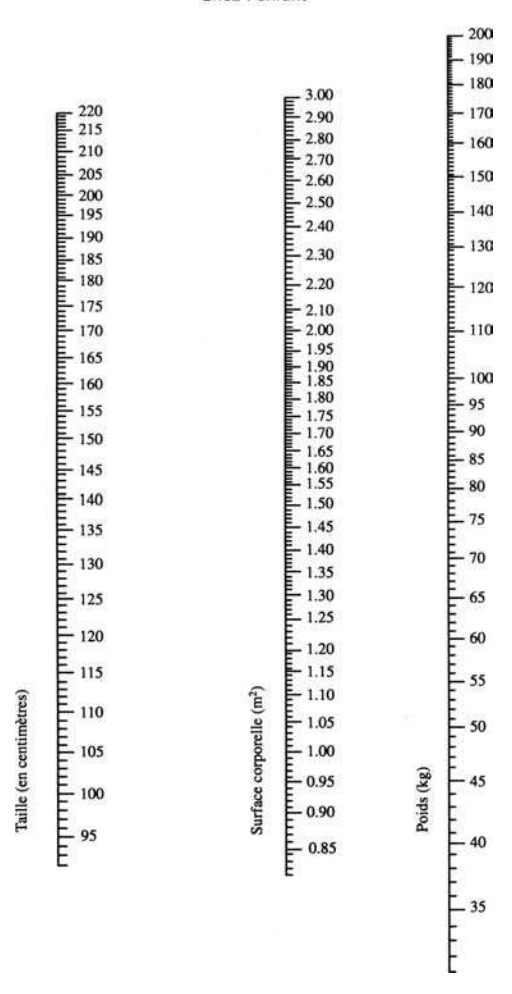
Annexe 4 **Toxicité selon l'OMS.**

Code	0	1	2	3	4	5
DIGESTIF						
– Constipation		< 3 jours	> 3 jours	Subocclusion	Occlusion	
– Naus. et Vomis.		Nausées	< 4 Vomis/j	Vomis. incontr. < 1 j	Vomis. incontr. > 1 j	
– Diarrhée		1 à 5 selles	+ déshydratation	Hémorragies	Réanimation	
ALOPÉCIE	N	Minime	Étendue	Complète reversible	Perte de tous les poils	
ALLERGIE	O	Érythème	Urticaire	Épidermolyse Maladie sérique Bronchospasme	Choc anaphyl. Broncho-spasme avec réanimation	D
SNC	R	Agitation Somnolence	Alitement permanent	Traitement nécessaire	TS, coma, accès maniaque	E
– post PL		Céphalées	Céphalées + lit	Vomissements	Arrêt PL	
NEUROLOGIQUE PÉRIPHÉRIQUE	M	ROT diminués Paresthésies	ROT absents Paresthésies sévères Constipation	ROT abolis déf. Douleurs Subocclusion	Paralysies Tr. végétatifs Occlusion	C
PEAU MUQUEUSES BOUCHE MUCITE	A	Érythèmes Muqueuses sèches Irritation Érythème	Vésicules Ulcérations minimes Érythème Peut absorber des aliments solides	Ulcérations Dysphagie Ne peut absorber que des aliments liquides	Nécroses Mucite diffuse Ne peut s'alimenter	E
FOIE	L	TGP, TGO, PA, BNC ou Bili 1,25 à 2,5 N	TGP, TGO, PA, BNC ou Bili 2,5 à 5 N	TGP, TGO, PA, BNC Bili 5, 1-10 N Pré-coma hépatique	TGP, TGO, PA, BNC Bili > 10 N Coma régressif	S
CŒUR		Anomalies ECG mineures Pouls < 110	Arythmie sinu. Pouls > 110 non traité	ES infranodal Tr. vasculaire Péricardite	TV Collapsus Péricardite	
INFECTIONS		Fièvre isolée origine inconnue	Foyer mineur	Foyer curable Sepsis	Foyer vital Sepsis	
– Fièvre		> 38 °C	38-40 °C	> 40 °C	40 °C + choc	
REIN						
– Diurèse		Diminution transitoire	Diurétiques	Diurétiques hautes doses	Dialyse	
– Créatinine		115-180	181-354	355-530	531-800	
HÉMATOLOGIE						
– Hb (g/100)		9,5-10,9	8-9,4	6-7,9	4-5,9	
– GB × 1 000		3-4,5	2-2,9	1-1,9	0,5-0,9	
– PN × 1 000		1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	0,1-0,4	
– PL × 1 000		75-99	50-74	25-49	inf. 25	

Annexe 5 **Surface corporelle (en fonction du poids et de la taille).**



Chez l'enfant



Annexe 6 **Liste des DCI/noms commerciaux et autres dénominations.**

Acénocoumarol : Sintrom®, Minisintrom®
Aciclovir : Zovirax®
Acide acétylsalicylique : Aspégic®
Acide clavulanique : Augmentin® (+ amoxicilline)
Acide clodronique : Lytos®
Acide folinique : Lederfoline® (calcium), Elvorine® (calcium, lévofolinate)
Acide folique : Speciafoldine®
Acide pamidronique : Arédia®
Acide risédronique : Actonel®
Acide tout-trans-rétinoïque (ou trétinoïne) : Vesanoïd®
Acide tranexamique : Exacyl®
Acide zolédronique : Zometa®
Alemtuzumab : MabCampath®, Campath®
Alizapride : Plitican®
Allopurinol : Zyloric®
Alprazolam : Xanax®
Amifostine : Éthyol®
Amitriptyline : Laroxyl®
Amoxicilline : Augmentin® (+ acide clavulanique)
Amphotéricine B : Abelcet®, Ambisome®
Anagrélide : Xagrid®
Antithrombine humaine : Aclotine®
Aprépitant : Emend®
Aprotinine : Trasylol®
Atovaquone : Wellvone®
(5-)Azacytidine : Vidaza®
Azathioprine : Imurel®
Azithromycine : Zithromax®
Bendamustine : Levact®, Ribomustin®, Treanda®
Bortézomib : Velcade®
Busulfan : Myleran®, Busilvex®
Calcium : Elvorine® (lévofolinate), Lederfoline® (folinate)
Capsofungine : Cancidas®
Céfépime : Axepim®
Ceftazidime : Fortum®
Ceftriaxone : Rocéphine®
Céfuroxime : Zinnat®
Chlorambucil : Chloraminophène®
Chlorméthine : Caryolysine®
Chlorpromazine : Largactil®
Ciclosporine : Sandimmun®, Néoral®
Cidofovir : Vistide®
Ciprofloxacine : Ciflox®
Cisapride : Prépulsid®
Cladribine : Leustatine®, Litak®
Clomipramine : Anafranil®
Clonazépam : Rivotril®

Clopidogrel : Plavix®
Codéine : Dicodin®
Complexe prothrombique activé : Feiba®
Cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) : Bactrim®, Bactrim Fort®
Cyclophosphamide : Endoxan®
Cytarabine : Aracytine®
Dabigatran : Pradaxa®
Dacarbazine : Déticène®
Daltéparine : Fragmine®
Danaproide : Orgaran®
Danazol : Danatrol®
Dapsone : Disulone®
Darbépoétine : Aranesp®
Dasatinib : Sprycel®
Daunorubicine : Cérubidine®
Déférasirox : Exjade®
Déféroxamine : Desféral®
Déferriprone : Ferripox®
Désirudine : Revasc®
Desmopressine : Minirin®, Octim®
Dexaméthasone : Chibro Cadron® (collyre, + néomycine), Soludécadron®
Dexrazoxane : Cardioxane®
Dipyridamole : Persantine®
Doxorubicine : Adriblastine®
Éculizumab : Soliris®
Eltrombopag : Revolade®
Énoxaparine : Lovenox®
Époétine alpha : Eprex®, Binocrit® Abseamed®, Retacrit®
Époétine bêta : Néorecormon®, Mircera®
Époétine thêta : Eporatio®
Étoposide : Vépéside®
Facteur II : Kaskadil® (+ facteurs VII, IX et X)
Facteur VII humain : FVII LFB®
Facteur VIIa recombinant (eptacog alfa activé) : NovoSeven®
Facteur VIII humain : Factane®, Wilstart® (+ Facteur Willebrand humain)
Facteur VIII recombinant : Advate® (octocog alfa), Kogenate®/Helixate®(octocog alfa), Refacto® (moroctocog alfa)
Facteur IX humain : Bêtafact®, Mononine®
Facteur IX recombinant : Benefix® (nonacog alfa)
Facteur X : Kaskadil® (+ facteurs II, VII et IX)
Facteur XI humain : Hemoleven®
Facteur XIII : Fibrogammin®
Facteur Willebrand humain : Wilfactin®, Wilstart® (+ facteur VIII humain)
Fer : Ferinject® (carboxymaltose), Ferrisat® (hydroxyde, + dextran),
Fibrinogène humaine : Clottagen®
Filgrastim : Neupogen®, Tevagrastim®, Zarzio®, Nivestim®
Fluconazole : Triflucan®
Flucytozine : Ancotil®
Fludarabine : Fludara®

Fluidione : Previscan®
Fluoxymestérone : Halotestin®
Fondaparinux : Arixtra®
Foscarnet : Foscavir®
Fumarate : Fumafer®, fumarate + saccharose : Venofer®
Furosémide : Lasilix®
Gabapentine : Neurontin®
Gammaglobulines : Clairyg®, Gammagard®, Gammanorm®, Kiovig®, Octagam®, Privigen®, Sandobuline®, Subcuvia®, Tegeline®, Vivaglobin®
Ganciclovir : Cymévan®
Gemtuzumab ozogamicin : Mylotarg®
Granisétron : Kytril®
Héparine calcique : Calciparine®
Hydroxyurée (ou hydroxycarbamide) : Hydréa®
Ifosfamide : Holoxan®
Imatinib : Glivec®, Gleevec®
Imipramine : Tofranil®
Immunoglobulines de lapin antithymocytes humains : Thymoglobuline®
Inolimomab : Leukotac®
Interféron alpha-2a recombinant : Roferon®
Interféron alpha-2a pégylé : Pegasys®
Interféron alpha-2b recombinant : Intron A®
Interféron alpha-2b pégylé : Viraferonpeg®
Interleukine 2 (aldesleukine) : Proleukin®
Ivermectine : Stromectol®
Lénalidomide : Revlimid®
Lénograstim : Granocyte®
Lépirudine : Refludan®
Lévofloxacine : Tavanic®
Lidocaïne : Emla® (+ prilocaïne)
Linézolide : Zivoxid®
Melphalan : Alkéran®
Mercaptopurine : Purinéthol®
Mesna : Uromitexan®
Méthoxy-polyéthylène glycol-époétine bêta : Mircera®
Méthyldopa : Aldomet®
Méthylprednisolone : Solu-Médrol®, Dépo-Médrol®
Métoclopramide : Primpéran®
Métronidazole : Flagyl®
Mitoguazone : Méthyl-Gag®
Mycophénolate mofétil : CellCept®
Nadroparine : Fraxiaparine®, Fraxodi®
Nilotinib : Tasigna®
Noréthandrolone : Nilevar®
Ofatumumab : Arzerra®
Oméprazole : Mopral®
Ondansétron : Zophren®
Pamidronate : Aredia®
Paracétamol : Pro-Dafalgan®

Pegfilgrastim : Neulasta®
Peginterféron alpha-2a : Pegasys®
Peginterféron alpha-2b : ViraferonPeg®
Pénicilline V (phénoxyméthylpénicilline) : Oracilline®
Pentamidine : Pentacarinat®
Pentostatine : Nipent®
Pipéracilline : Tazocilline® (+ tazobactam)
Pipobroman : Vercyte®
Plérixafor : Mozobil®
Posaconazole, Noxafil®
Prednisolone : Solupred®
Prégabaline : Lyrica®
Prilocaïne : Emla®(+ lidocaïne)
Procarbazine : Natulan®
Protéine C humaine : Protexel®
Pyriméthamine : Malocide®
Rapamycine : Rapamune®
Rasburicase : Fasturtec®
Rituximab : Mabthera®
Rivaroxaban : Xarelto®
Romiplostim : Nplate®
Sucralfate : Ulcar®
Sulfadiazine : Adiazine®
Tazobactam : Tazocilline® (+ pipéracilline)
Temsirolimus : Torisel®
Thiabendazole : Mintézol®, Zentel®
Tinzaparine : Innohep®
Tramadol : Contramal®, Topalgic®, Zamudol®
Valaciclovir : Zélitrex®
Valganciclovir : Rovalcyte®
Vinblastine : Velbé®
Vincristine : Oncovin®
Vinorelbine : Navelbine®
Voriconazole : VFend®
Vorinostat : Zolinza®
Warfarine : Coumadine®

Annexe 7 **Abréviations.**

2-CdA : cladribine
ADA : adénosine désaminase
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
AP-HP : Assistance publique des hôpitaux de Paris
AREB : anémies réfractaires avec excès de blastes
ATG : antithymoglobuline
ATL : leucémie T associée au HTLV-I
ATP : adénosine triphosphate
ATRA : acide tout-trans-rétinoïque
ATO : trioxyde d'arsenic
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
AUC : aire sous la courbe ou *Area Under Curve*
AVK : antivitamine K
BCNU : carmustine
BGN : bacille à Gram négatif
BK : bacille de Koch
BNP : peptide natriurétique de type B
BFU-E : *Burst Forming Unit Erythroid*
CALLA : *Common Acute Lymphobastic Leukemia Antigen*
CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CCNU : lomustine
CEBPα : *CCAAT-Enhancer-Binding Protein*
CFU-E : *Colony Forming Unit Erythroid*
CG+ : cocci Gram positif
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CMI : concentration minimale inhibitrice
CMV : cytomégalovirus
CPA : concentré plaquettaire d'aphérèse
CPK : créatine phosphokinase
CPS : concentré plaquettaire standard
CRP : protéine C réactive
CSH : cellules souches hématopoïétiques
CSP : cellules souches périphériques
CTF : capacité totale de fixation de la transferrine
CTSS : capacité totale de saturation de la sidérophiline
DAF : *Decay Accelerating Factor*
DD* : D-dimères
DHFR : dihydrofolate réductase
DMSO : diméthylsulfoxyde
EBV : Epstein-Barr virus
EDTA : éthylène diamide tétracétique
EFR : épreuve fonctionnelle respiratoire
EFS : Établissement français du sang

Fbg : fibrinogène
FC : fréquence cardiaque
FISH : *Fluorescent In Situ Hybridization*
FLIPI : index pronostique international des lymphomes folliculaires
FLT3 : *FMS-Like Tyrosine kinase 3*
FR : fréquence respiratoire
FSH : hormone folliculo-stimulante
G6PD : glucose 6-phosphatase déshydrogénase
G-CSF : facteur de croissance granulocytaire ou *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*
GM-CSF : facteur de croissance granulo-macrophagique ou *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*
GPI : *Phosphatidyl Inositol Glycane*
GVH : réaction du greffon contre l'hôte ou *Graft versus host*
GVL : *Graft versus leukemia*
HAS : Haute autorité de santé
HBPM : héparine de bas poids moléculaire
HHV : *Herpes Human Virus*
HLA : *Human Leucocyte Antigen*
HTLV : *Human T-Cell Leukemia Virus*
HSV : Herpes simplex virus
ICT : irradiation corporelle totale
IDH : isocitrate déshydrogénase
IFN : interféron
IL : interleukine
IMID : *Immunomodulatory Drugs*
INH : isoniazide
INR : *International Normalized Ratio*
IPI : index pronostique international
IRM : imagerie par résonance magnétique
ITD : *Internal Tandem Duplication*
IV : injection intraveineuse
IVL : injection intraveineuse lente
KSVH (HHV-8) : *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus* ; herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi
LAID : lymphadénopathie angio-immunoblastique
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique
LAM : leucémie aiguë myéloïde
LDH : lactate déshydrogénase
LED : lupus érythémateux disséminé
LGL : grand lymphocyte à grains
LH : hormone lutéinisante
LLC : leucémie lymphoïde chronique
LMC : leucémie myéloïde chronique
LNH : lymphome non hodgkinien
MAIPA : *Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelets Antigens*
MALT : *Mucosa-Associated Lymphoid Tisssue*
MGG : coloration au May-Grünwald-Giemsa
MGUS : *Monoclonal Gammapathie of Unknow Significance*

MIRL : *Membrane Inhibitor of Reactive Lysis*
MLL : *Mixed-Lineage Leukemia protein*
MRD : maladie résiduelle
MTEV : maladie thromboembolique veineuse
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL : oto-rhino-laryngologique
PA : pression artérielle
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PDF : produit de dégradation de la fibrine
PFA : *Platelet Function Analyzer*
Pgp : glycoprotéine P
PHA : phytohémagglutinine
PO : per os
PTH : parathormone
PTI : purpura thrombopénique immunologique
PTLD : *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder*
RAI : recherche d'agglutinines irrégulières
RAR : récepteur à l'acide rétinoïque
SAL : sérum antilymphocytaire
SC : sous-cutané
SCF : *Stem Cell Factor*
SIADH : syndrome inapproprié de sécrétion de l'hormone antidiurétique
SMD : syndrome myélodysplasique
TCA : temps de céphaline activée
TCR : récepteur des cellules T
TG : triglycérides
TNF : facteur de nécrose tumorale (*Tumor Necrosis Factor*)
TP : taux de prothrombine
TPMP : thiopurine méthyltransférase
TPO : thrombopoïétine
TQ : temps de Quick
TS : temps de saignement
TSH : thyréostimuline (*Thyroid Stimulating Hormone*)
TT : temps de thrombine
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
VGM : volume globulaire moyen
VHB/VHC : virus de l'hépatite B/C
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VS : vitesse de sédimentation
vWFAg : *facteur Willebrand antigene*
vWFRCo : activité cofacteur de la ristocétine du facteur Willebrand
VZV : virus varicelle-zona

Index

Les pages en **caractères gras** indiquent les pages où le sujet est principalement traité.

D

E

H

I

M

R

S

Le livre de l'interne

La compréhension de plus en plus fine de la physiologie et de la pathologie permet des progrès spectaculaires dans le traitement des hémopathies malignes, mais aussi dans la prise en charge de pathologies non malignes comme les hémoglobinopathies, les anomalies du métabolisme du fer, les déficits quantitatifs en plaquettes, etc.

Complète, pratique et synthétique, cette troisième édition entièrement revue et actualisée traite :

• des **conduites à tenir devant des urgences révélatrices** d'une anémie, d'une agranulocytose, d'un syndrome hémorragique, etc. ;

• des **examens complémentaires** en hématologie : indications, techniques et résultats à attendre ;

• des **grands problèmes diagnostiques** en hématologie : anémies, polyglobulies, hyperplaquettoses, hyperleucocytoses, cytopénies, hyperéosinophilie, hypersidérémie ;

• des **principales maladies du sang** : leucémies, myélome, maladie de Vaquez, thrombocytémie, lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, etc. ;

• des **thérapeutiques**, depuis les chimiothérapies jusqu'à la prise en charge psychologique, en passant par la radiothérapie, les facteurs de croissance, la réanimation hématologique, la thérapeutique transfusionnelle, les traitements anti-infectieux, etc. ;

• de la **recherche clinique**, qui fait l'objet d'un nouveau chapitre : acteurs essentiels de la recherche clinique, déroulement d'un essai clinique, etc.

L'ouvrage s'adresse à un large public : internes, chefs de clinique, hématologistes, immunologistes, internistes et tous les praticiens soucieux d'actualiser leurs connaissances en hématologie.

Le Professeur **Bruno Varet**, ancien chef du service d'hématologie de l'hôpital Necker-Enfants Malades, a réalisé cet ouvrage en étroite collaboration avec 14 auteurs, chacun expert en son domaine.

www.medecine.lavoisier.fr

978-2-257-20467-7

Lavoisier